

# Statinintoleranse

I 2015 fikk over 530 000 mennesker resept på statiner i Norge. Bivirkninger fra muskel-skjelett-systemet og mindre spesifikke bivirkninger rapporteres ofte. Omfanget står i kontrast til observasjoner gjort i randomiserte, kontrollerte studier, der forekomsten av slike bivirkninger rapporteres på linje med det man finner ved placebobehandling. Legemiddelpauser, lave doseringer, bytting av preparat og bruk av andre lipidsenkende preparater er de mest aktuelle fremgangsmåter for å håndtere bivirkninger.

Andelen nordmenn som bruker statiner har økt med over 50 % i løpet av de siste ti år, ifølge tall fra Reseptregisteret. Endringen gjenspeiler mer aksept for tanken om at statinbehandling gir redusert risiko for hjerte- og karsykdom og død også hos personer der risikoen er forholdsvis lav.

Dokumentasjonen på den beskyttende effekten av statiner er svært omfattende. Hos personer uten tidligere hjerte- og karsykdom, men med risikofaktorer, er det en reduksjon i vaskulære hendelser på 25 % per 1,0 mmol/l reduksjon i LDL-kolesterolnivå over fem år, mens hjertedød reduseres med 15 % (1).

Den absolutte gevinsten er avhengig av utgangsrisiko og reduksjonen i LDL-kolesterolnivå som kan oppnås. Behandling i fem år med en statindose som reduserer LDL-kolesterolnivået med 2 mmol/l vil forebygge hjerte- og karhendelser hos 10 % av høyrisikopersoner og 5 % av personer med vanlig risiko (2). Reduksjonen i hjerte- og karsykdom begynner allerede det første behandlingsåret og øker i det andre (2).

Samtidig er statinbehandling blitt svært kostnadseffektivt for samfunnet, dog finnes det ikke nyere undersøkelser enn fra 2008 (3). Som eksempler har atorvastatin eller simvastatin en trinnspris på under 400 kroner/år. I trinnsprissystemet reduseres prisen på et legemiddel gradvis med faste kutt-satser etter at midlet har mistet patentbeskyttelsen. Ifølge en metaanalyse gjort av Cochranegruppen medfører ikke statinbehandling alvorlig risiko (4). Videre finnes det ikke dokumentasjon på at statiner gir nedsatt kognitiv funksjon (5), en påstand som jevnlig dukker opp i mediene og ved internett-søk.

I de senere år er man blitt klar over at statinbruk er forbundet med økt risiko for diabetes. I en nyere metaanalyse med 129 170 deltagere i kliniske studier fant man en odds-ratio på 1,12 (95 % konfidensintervall (KI) 1,06–1,18) for utvikling av diabetes type 2

hos statinbrukere i forhold til dem som fikk placebo (6). Økningen i diabetes forklares delvis som en bieffekt av hemming av HMG-CoA-reduktase (6). Denne risikoen betegnes som liten i forhold til reduksjonen i hjerte- og karsykdom ved statinbehandling og vil trolig kunne motvirkes med økt oppmerksomhet på forebyggende kosthold og økt fysisk aktivitet (6).

Bivirkninger fra muskel-skjelett-systemet rapporteres ofte. Dette står i kontrast til observasjoner gjort i randomiserte, kontrollerte studier, der forekomsten av slike bivirkninger rapporteres på linje med forekomsten hos dem som fikk placebo. Dette utgjør en vanskelig utfordring i praksis.

Formålet med denne artikkelen er å beskrive omfanget av statinintoleranse og mulige tilnærminger og er basert på oversiktsartikler (7, 8) og forfatterens egen praksis (tab 1).

## Bivirkninger fra muskel-skjelett-systemet

Rabdomyolyse er en alvorlig tilstand – med et kreatinkinasenivå > 40 ganger øvre normalgrense og/eller nyresvikt og myoglobinuri. Tilstanden forekommer hos 2–3/100 000 brukere av statiner årlig (2). Den knyttes til bruk av simvastatin 80 mg, en dose som ikke lenger anbefales, eller til behandling med interagerende legemidler.

Myositt (også betegnet som myopati) er betegnelsen på generaliserte proksimale muskelsmerter/svakhet og ømhet, med et kreatinkinasenivå > 10 ganger øvre normalgrense. Den forekommer årlig hos 1/10 000 statinbrukere (2). Myositt kan ha sammenheng med utvikling av antistoffer mot HMG-CoA-reduktase hos disponerte individer. Dette er en tilstand som krever immunsuppressiv behandling (9).

Langt mer vanlig er plager som stivhet, kramper, smerter og svakhet i muskler og ledd og nedsatt arbeidskapasitet og/eller tretthet. Plagene betegnes som statinasso-

**Serena Tonstad**

*serton@ous-hf.no*

Seksjon for preventiv kardiologi

Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin

Oslo universitetssykehus

## HOVEDBUDSKAP

**Statiner er forbundet med økt risiko for type 2-diabetes, noe som er mindre viktig for pasientens prognose i forhold til reduksjonen i risiko for hjerte- og karsykdom**

**Forekomsten av muskelpager er høyere i klinisk praksis enn rapportert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier**

**Iherdige forsøk på å finne den høyeste tolererbare statindose må gjøres før alternativ behandling vurderes**

**Ezetimib og PCSK9-hemmere utgjør de mest aktuelle alternative legemidler**

**Tabell 1** Ved statinassosierte muskelplager bør fordeler og ulemper ved de ulike alternativer vurderes (7, 8)

Alternativ	Fordel	Ulempe
Lavere dose eller en annen statin	Statiner har dokumentert effekt på hjerte- og karsykdom og død	Lavere LDL-kolesterol reduksjon enn ønskelig
Ezetimib	Redusert hjerte- og karsykdom, men ikke redusert dødsrisiko	Begrenset LDL-kolesterol reduksjon
Resiner	Redusert hjerte- og karsykdom, men ikke redusert dødsrisiko	Dårlig toleranse og begrenset LDL-kolesterol reduksjon
Colesevalam	Lettere å ta enn resiner	Ingen dokumentasjon på hjerte- og karsykdom
PCSK-9 hemmere <sup>1</sup>	Stor LDL-kolesterolreduksjon	Høye kostnader Subkutan injeksjon
Rødrisekstrakt	Oppfattes som alternativ behandling av pasienter. Bra toleranse	Ingen dokumentasjon på hjerte- og karsykdom Preparater kan variere i innhold
Intensivert livsstilsendring	Dokumenterte fordeler av røykeslutt, fysisk aktivitet og kosthold	Etterlevelse kan være vanskelig for kosthold som reduserer LDL-kolesterolnivået tilstrekkelig

<sup>1</sup> Pågående endepunktsstudier

sierte muskelplager, ikke som muskelplager forårsaket av statiner, siden en betydelig andel av pasientene kan tåle statiner etter gjentatte forsøk (7).

Myalgi (muskelsmerter uten økning i kreatininasenivå) er rapportert hos 1–8% av deltagerne i kliniske studier, men det er ingen forskjell mellom statinbrukerne og dem som har fått placebo (10). Ved direkte spørsmål svarte over 30% av deltagerne i Heart Protection Study som fikk simvastatin eller placebo at de hadde muskelplager, men plagene var likt fordelt mellom gruppene. I klinisk praksis rapporteres muskelplager og mindre spesifikke symptomer hos opptil en tredel av statinbrukerne (8). Muskelplagene er vanligvis bilaterale og involverer store muskelgrupper. Slike plager kan oppstå tidlig eller senere etter oppstart av statin eller etter doseøkning og kan deretter forsvinne raskt eller inntil flere måneder etter seponering.

Medieomtale av bivirkninger av statiner er i Danmark vist å føre til seponering og deretter økning i forekomst av hjerte- og karsykdom (11). Dermed fortjener problemet interesse og strategier for håndtering. Det er en stor utfordring at en betydelig andel av personer med plager tolererer statiner når de tror at de får placebo. Det er antatt at så mange som 90% av dem som ikke tåler statiner, kan bruke det ved et nytt forsøk (7, 10).

### Risikofaktorer

Flere risikofaktorer for alle typer av muskelplagene er identifisert, blant annet høy alder, liten kroppsmasse, høy fysisk aktivitet, multisystemsykdom, multifarmasi og alkoholmisbruk (7, 10). Både viral sykdom, hypotyreose, vitamin D-mangel, muskel-

sykdommer som polymyalgia rheumatica og samtidig bruk av andre medikamenter som øker risikoen for interaksjoner kan være underliggende årsaker.

De viktigste legemiddelinteraksjoner som krever aktsomhet er ciklosporin, makrolider og azolderiverte antimykotiske midler. Variasjoner i gener som koder for SLCO1B1, en transportør som regulerer hepatisk opptak av statiner, er assosiert med risiko for bivirkninger fra musklene. Effekten er størst ved behandling med simvastatin. Genotyping kan være et nyttig hjelpemiddel i utredning av bivirkninger (12), det gjøres ved Diakonhjemmet Sykehus.

Hos pasienter med risikofaktorer for muskelplager bør behovet for statin vurderes nøye. Behandlingen bør startes med lave doser, fortrinnsvis atorvastatin 10 mg, da denne doseringen kan gi betydelig LDL-kolesterolreduksjon (13). Doseringen kan økes sakte ved behov for større LDL-kolesterolreduksjon.

### Utredning og behandling

Kreatinkinase måles hos pasienter som rapporterer nye muskelplager eller forverring av tidligere plager. Økt kreatininasenivå har usikker klinisk betydning i fravær av slike symptomer, og kreatinkinase bør ikke måles rutinemessig. En målt økning på under fem ganger øvre normalgrense er vanlig og oftest relatert til fysisk anstrengelse. Dersom verdien er fem ganger eller mer enn over referanseverdien, bør statinbehandling seponeres og symptomer og måleverdier vurderes på nytt. Personer med myalgiske plager har vanligvis normalt eller lett forhøyet kreatininasenivå. For de fleste vil man seponere statinbehandlingen midler-

tidig og gjøre et nytt forsøk når symptomene har gitt seg for å undersøke hvorvidt plagene er relatert til legemidlet.

Et nytt forsøk kan gjøres med en lavere dose av samme statin eller ved å bytte til et annet. Doser helt ned til 10 mg av atorvastatin eller 5 mg av rosuvastatin annenhver dag reduserer LDL-kolesterolnivået effektivt (14). Ved Seksjon for preventiv kardiologi har man startet med så lave doser som 10 mg atorvastatin eller 5 mg rosuvastatin én gang ukentlig – for så å øke dosen gradvis med flere ukers mellomrom i et forsøk på å fremme toleransen.

Man må tilstrebe å finne høyeste tolererbare dose, da statiner har best hjerte- og karsykdomsforebyggende effekt av alle lipid-modifiserende preparater (7, 8). Minst to statiner i tillegg til den som pasienten brukte opprinnelig bør prøves (7). Koenzym Q10-tilskudd er populært, men ineffektivt mot muskelplagene (15).

### Rød gjæret risekstrakt

Gjæringen av hvit ris av soppen *Monascus purpureus* kan danne monakoliner, som er statiner, primært lovastatin. Bruk av rød gjæret risekstrakt er populært hos pasienter som er interessert i «ikke-kjemiske» eller alternative behandlinger. Preparatene kan variere i innhold av statin eller statinlignende stoffer. De er ikke underlagt samme kontrollprosedyrer som legemidler.

En metaanalyse viste at behandling med rød gjæret risekstrakt reduserte LDL-kolesterolnivået med 1,0 mmol/l i forhold til placebo – effekten var lik lave doser av statiner (16). Forfatterne fant manglende rigorøs og omfattende overvåking av bivirkninger i disse studiene sammenlignet med vanlige

legemiddelstudier. Preparatet har ikke markedsføringstillatelse i Norge.

### Andre lipidmodifiserende legemidler

Dersom statiner overhodet ikke tolereres, må man vurdere behandling med andre lipidmodifiserende legemidler. Ezetimib har en annen virkningsmekanisme enn statiner. Sammenliknet med placebo er det vist å redusere forekomsten av hjerteinfarkt med ~13% (relativ risiko (RR) 0,87; 95% KI 0,80–0,93) og redusere hjerneslag med ~16% (RR 0,84; 95% KI 0,74–0,95) uten at reduksjon i total- eller hjertedød er vist (17). Myalgiske plager rapporteres også ved behandling med ezetimib hos statinintolerante personer, en observasjon som mangler mekanistisk forklaring (8).

Colesevelam og gallesyrebindende medikamenter (kolestyramin, kolestipol) er andre legemidler som kan vurderes. Disse har betydelige gastrointestinale bivirkninger og tungvinte administrasjonsformer, det vil si seks eller flere kapsler daglig når det gjelder colesevelam, og pulver som røres ut i væske når det gjelder kolestyramin og kolestipol.

### PCSK-9-hemmere

Proteinkonvertasesubtilisin/kexin-type 9 (PCSK9) er et protein som binder seg til LDL-reseptorene på overflaten av levercellene og fører til hurtigere nedbrytning og lavere antall LDL-reseptorer på celleoverflaten. Det fører til økt konsentrasjon av LDL-kolesterol. Nylig er antistoffer mot PCSK9 registrert i Norge. Preparatene, som administreres subkutant (alirokumab, evolokumab), reduserer LDL-kolesterolnivået markant – med 50–60% som monoterapi og som tillegg til statin og/eller ezetimib (18). Undersøkelsene så langt har ikke identifisert alvorlige bivirkninger (18).

Av 307 pasienter som fikk muskelsymptomer ved behandling med minst to statiner, oppsto det myalgiske plager hos 8% av dem som ble behandlet med evolokumab, mot hos 18% av dem som ble behandlet med ezetimib i løpet av 12 uker (19). I en oppfølgende studie testet man først om potensielle deltagere fikk plager på atorvastatin 20 mg og ikke på placebo ved blindet utprøving (20). Av 218 randomiserte deltakere som skjelnnet mellom statin og placebo, rapporterte 20,7% versus 28,8% muskelpager i henholdsvis evolokumab- og placebo-gruppene etter 24 uker. Reduksjonen i LDL-kolesterolnivå var 52,8% versus 16,7% i de respektive gruppene.

Også alirokumab er prøvd hos pasienter med statinintoleranse (21). I studien ble 314 personer som tidligere hadde rapportert om plager med minst to statiner randomisert, men ikke i løpet av en fire ukers startperiode

med placebo. Forekomsten av muskelpager gikk ned fra nesten halvparten hos deltagere som fikk ezetimib til en tredel hos deltagere på alirokumab i løpet av 24 uker.

Effekten av PSCK-9-hemmere på hjerte- og karsykdom blir undersøkt i pågående endepunktstudier. Per i dag gis refusjon for disse preparatene kun til pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Hvis studiene viser reduksjon i hjerte- og karsykdom, vil man forvente at refusjonskriteriene blir utvidet til også å inkludere pasienter med lavere grader av risiko for hjerte- og karsykdom.

### Intensivt livsstilsendring og kosthold

For noen pasienter kan symptomer på statinintoleranse føre til større interesse og motivasjon for å gjøre livsstilsendringer. Det er svært viktig at pasienter får sjansen til å gjøre endringer som kan minske behovet for statiner.

Røykeslutt reduserer risikoen for hjerte- og karsykdom umiddelbart og kan fjerne indikasjonen for statiner i primærpreven-sjon. Portfolio-dietten (portefølgedietten), som består av et kosthold med lite mettet fett og kolesterol og beriket med plantesteroler, nøtter, fiber og soyaprotein, reduserer LDL-kolesterolnivået med opptil 30% på kort sikt, men etterlevelsen kan være vanskelig over lengre tid, og effekten mindre (22, 23).

### Serena Tonstad (f. 1950)

er overlege ved Seksjon for preventiv kardiologi, Oslo universitetssykehus, og professor ved Loma Linda University, Loma Linda, California. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og rapporterer følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar fra Amgen og Sanofi, som produserer PCSK9-hemmere.

### Litteratur

- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–90.
- Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
- Kostnader og leveårsgevinster ved medikamentell primærforebygging av hjertekarsykdom. [www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/kostnader-og-levearsgevinster-ved-medikamentell-primarforebygging-av-hjertekarsykdom?vis=sammendrag](http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/kostnader-og-levearsgevinster-ved-medikamentell-primarforebygging-av-hjertekarsykdom?vis=sammendrag) [28.10.2016].
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004816.
- Bitzur R. Remembering statins: do statins have adverse cognitive effects? *Diabetes Care* 2016; 39 [suppl 2]: S253–9.
- Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic

analysis and randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 351–61.

- 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: 1012–22.
- Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update. *Can J Cardiol* 2016; 32 [suppl]: S35–65.
- Ljøstad U, Mygland Å. Autoimmun myopati ved statinbruk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2016; 136: 1360–2.
- Newman CB, Tobert JA. Statin intolerance: reconciling clinical trials and clinical experience. *JAMA* 2015; 313: 1011–2.
- 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: 908–16.
- Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 423–8.
- Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD008226.
- Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 398–404.
- Taylor BA, Lorusso L, White CM et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis* 2015; 238: 329–35.
- Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H et al. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain – a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 240: 415–23.
- Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM et al. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 201: 247–52.
- Yadav K, Sharma M, Ferdinand KC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 853–62.
- 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.
- Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance. The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1580–90.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirokumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 758–69.
- Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 380–7.
- Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B et al. Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 306: 831–9.

Mottatt 5.8. 2016, første revisjon innsendt 28.10. 2016, godkjent 28.10. 2016. Redaktør: Geir W. Jacobsen.