



Nord-Norge Sør-Øst  
Tlf. 77 64 58 90 Tlf. 23 07 55 00

Midt-Norge Vest  
Tlf. 72 82 91 00 Tlf. 55 97 53 60

[www.relis.no](http://www.relis.no)

# Statiner og levertoksisitet

RELIS og Statens legemiddelverk får sporadisk meldinger om mistenkt statinindusert leverskade. Den norske bivirkningsdatabasen\* inneholder nå totalt 61 rapporter om mistenkt levertoksisitet ved bruk av rene statinpreparater (ATC-gruppe C10AA). Av disse er 90 prosent av hendelsene klassifisert som alvorlige, og inkluderer blant annet hepatitt, kolestase, kolestatisk hepatitt og i enkelte tilfeller leversvikt. Det er flest rapporter på atorvastatin (N=35), etterfulgt av simvastatin (N=14) (1). Spontanrapporterte bivirkninger kan imidlertid ikke brukes for å estimere insidensen av bivirkninger, da det er stor grad av underreportering. Antall meldinger om alvorlig levertoksisitet er likevel ikke urovekkende høyt sett i forhold til at over 500 000 nordmenn fikk resept på et statin i 2014. Simvastatin eller atorvastatin forskrives hyppigst (2). Nedenfor følger en kort gjennomgang av dagens dokumentasjon på levertoksisitet ved bruk av statiner.

## Asymptomatisk økning av levertransaminaser og monitorering

Statiner er assosiert med mild, asymptomatisk og doseavhengig økning i nivå av levertransaminaser. Økning i ALAT til mer enn tre ganger øvre referansenivå har vært rapportert hos 0,1–2,7 prosent av pasientene. Erfaring har vist at transaminaseøkningen i de fleste tilfellene er en selvbegrensende og forbigående reaksjon, som ikke krever doseendring (3–8). Potensialet for klinisk betydelig levertoksisitet er dermed lavere enn først antatt, og flere kilder anbefaler

\* Statens legemiddelverk og RELIS understreker at spontanrapporterte bivirkningsmeldinger rapporteres på mistanke, og ikke dokumenterer årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning.

følger ikke lenger rutinemessig monitorering av leverenzymmer (3, 5, 9). UpToDate viser til at amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) i 2012 endret sin anbefaling til kun rutinemessig måling av leverenzymmer før behandlingsstart, og deretter bare når det er klinisk indisert (9). Rådene i de norske preparatomtalene for de ulike statinene spriker. Mens det for pravastatin ikke gis noen konkrete råd om monitorering av leverenzymmer, gis det for fluvastatin råd om måling før start, 12 uker etter behandlingsstart eller doseøkning og deretter periodisk (10). Også i andre norske kilder gis det noe ulike råd (11, 12). I de nasjonale retningslinjene fra 2009 anbefales kontroll av leverenzymmer hos pasienter på statinbehandling, men det angis ikke konkret hvordan dette bør gjennomføres (13). De fleste kildene anbefaler dosereduksjon eller seponering av statinet ved vedvarende økning i transaminasenivå (>3 x øvre referanseverdi), men også her er det noe variasjon både i norske og internasjonale kilder (3, 9, 10).

## Alvorlig levertoksisitet

Tilgjengelige data tyder på at statiner i sjeldne tilfeller kan forårsake klinisk signifikant levertoksisitet, da hovedsakelig av hepatocellulær, kolestatisk eller blandet type. Tegn til autoimmunitet er påvist i flere tilfeller. Enkelte tilfeller med leversvikt, behov for levertransplantasjon og fatalt utfall er også rapportert, men dette forekommer tilsynelatende svært sjeldent, spesielt med tanke på hvor hyppig statiner er brukt (3–8).

Lever-skaden har ofte blitt påvist innen tre til fem måneder etter behandlingsstart, men det er også rapportert om tilfeller med

latenstid på opptil flere år. I de fleste tilfellene har leverenzymene normalisert seg kort tid etter seponering av statinet. I noen tilfeller med autoimmun hepatitt har det imidlertid vært behov for langvarig behandling med immunosuppressiva. Det er diskutert om statinet i disse tilfellene har utløst en autoimmun selvsoppretholdende hepatitt, eller om leversykdommen kan ha hatt andre årsaker enn legemiddelbruken (3–8).

Klinisk betydelig levertoksisitet er rapportert for alle markedsførte statiner, men det foreligger flest rapporter ved bruk av atorvastatin. Hvorvidt dette skyldes bruksmønsteret, eller om det faktisk er en reell forskjell i risiko mellom de ulike statinene er foreløpig uvisst (4, 6, 8).

## Risiko for kryssreaksjon

Re-eksponering med samme statin har i noen tilfeller ført til tilbakefall av leverskaden, og dette frarådes derfor (3, 6). Erfaringen med bytte til annet statin etter mistenkt statinindusert levertoksisitet er generelt begrenset, men enkelte har rapportert om vellykket overgang til annet statin uten tegn til ny leveraffeksjon. Etter atorvastatinindusert leverskade er det for eksempel beskrevet enkelttilfeller med vellykket bytte til lovastatin, pravastatin eller simvastatin (6). Enkelte tilfeller med tilbakefall etter bytte av statin foreligger også, og flere forfattere understreker derfor at et eventuelt bytte bør gjøres forsiktig og under nøye monitorering (3–5).

## Mekanisme

Mekanismen bak statinindusert levertoksisitet er foreløpig ukjent, men det spekuleres i om det i noen tilfeller kan være en immunmediert reaksjon. Det utelukkes

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

heller ikke en viss grad av doseavhengighet, og dermed økt risiko ved samtidig bruk av legemidler som øker serumkonentrasjonen av statinet (3, 7, 8).

### Konklusjon

Mild, asymptomatisk og doseavhengig transaminaseøkning er forholdsvis vanlig ved bruk av statiner, og er som regel selvbegrensende og forbigående. Klinisk signifikant leverskade av hepatocellulær, kolestatisk eller blandet type er også rapportert ved bruk av statin, men er sjeldent. Slike leverbivirkninger kan oppstå på varierende tidspunkter i behandlingsforløpet, og er vanskelige å forutse.

Norske anbefalinger er sprikende i forhold til hvor ofte leverenzymmer bør måles under behandling med et statin. Det synes etter vår mening å være lite å hente med rutinemessig monitorering av leverenzymmer, og utover måling før behandlingsstart er trolig det viktigste å oppfordre pasienter til å ta kontakt med lege ved symptomer på

leverpåvirkning. Leger må også være oppmerksomme på slike bivirkninger og melde mistenkte tilfeller til RELIS, slik at man får økt kunnskap om eventuelle risikofaktorer.

### REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Den norske bivirkningsdatabasen (Søk: 23. oktober 2015).
2. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no) (Søk: 23. oktober 2015)
3. National Library of Medicines. LiverTox. a) Atorvastatin, b) Simvastatin, c) Fluvastatin, d) Lovastatin, e) Pravastatin, f) Rosuvastatin. <http://liver-tox.nih.gov> (Lest: september 2015)
4. Russo MW, Scobey M et al. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis* 2009; 29 (4): 412–22.
5. Russo MW, Hoofnagle JH et al. The spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology* 2014; 60 (2): 679–86.
6. Björnsson E, Jacobsen EI et al. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56 (2): 374–80.
7. Bergmann OM, Kristjansson G et al. Jaundice due to suspected statin hepatotoxicity: a case series. *Dig Dis Sci* 2012; 57 (7): 1959–64.
8. Perdices EV, Medina-Cáliz I et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106 (4): 246–54.
9. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. Version 47.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 5. august 2015).
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) a) Zocor, b) Lovastatin, c) Pravachol, d) Lescol, e) Lipitor, f) Crestor <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Lest: 23. oktober 2015).
11. Norsk elektronisk legehåndbok. Dyslipidemi. <http://www.legehåndboka.no/> (Sist endret: 13. august 2015).
12. Norsk legemiddelhandboka for helsepersonell. Statiner. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 24 mai 2013).
13. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for individuell primærførebygging av hjerte- og karsykdommer. (Utgitt: 2009). [www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/hjerte-kar](http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/hjerte-kar).

ELISABET NORDMO  
Seniorrådgiver, cand. pharm

TRUDE GIVERHAUG  
Cand. pharm., dr. scient,  
leder RELIS Nord-Norge