
Statiner gir sjelden bivirkninger

KRONIKK

JOHN MUNKHAUGEN

johmun@vestreviken.no

John Munkhaugen er ph.d., spesialist i hjertesykdommer, enhetsoverlege og seniorforsker i Medisinsk avdeling, Drammen sykehus, Vestre Viken.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Sanofi, Amgen og Bayer.

OSCAR KRISTIANSEN

Oscar Kristiansen er enhetsoverlege og ph.d.-kandidat i Medisinsk avdeling, Drammen sykehus, Vestre Viken.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Boehringer-Ingelheim og Den norske legeforening.

ELISE SVERRE

Elise Sverre er ph.d., konstituert overlege i Medisinsk avdeling, Drammen sykehus, Vestre Viken.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJETIL RETTERSTØL

Kjetil Retterstøl er dr.med., overlege på Lipidklinikken og professor ved Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Amgen, Akcea, Den norske legeforening, Sanofi, Takeda, Chiesi, Bayer, MSD og Sunovion og timehonorar fra MedXplore og Helsedirektoratet.

SERENA TONSTAD

Serena Tonstad er overlege ved Avdeling for forebyggende kardiologi, Ullevål universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar fra AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novo-Nordisk og MSD.

Statiner gir sjelden muskelbivirkninger og tolereres av de aller fleste. Det er viktig å bruke tid, bygge et godt tillitsforhold, håndtere negative forventninger og identifisere andre årsaker til muskelplager enn statinbruk.

Statiner er kostnadseffektive medikamenter som fører til regresjon av aterosklerose og lavere risiko for hjerte- og karsykdom, hovedsakelig ved reduksjon av LDL-kolesterolnivået (1, 2). Metaanalyser av randomiserte studier viser at ca. ti pasienter må behandles med statiner i fem år for å forhindre én kardiovaskulær hendelse ved etablert hjerte- og karsykdom, mens 20–50 risikopasienter må behandles for å oppnå samme gevinst (1).

Tall fra Reseptregisteret viser at mer enn én av ti får forskrevet statiner i Norge, hovedsakelig atorvastatin og simvastatin. Imidlertid var det kun rundt 70 % av dem som hentet ut statiner første gang i 2012, som også hentet ut legemiddelet minst én gang i 2013 og 2014, dvs. at rundt en tredel sluttet (3).

Muskelbivirkninger er den viktigste årsaken til dosereduksjon eller at pasienten slutter forbigående eller permanent med statiner, med påfølgende økt kardiovaskulær risiko som konsekvens (2). Ny kunnskap fra randomiserte studier avkrefter en sammenheng mellom statiner og muskelbivirkninger hos de aller fleste som rapporterer dette.

Myopati

Myopati er karakterisert av proksimale muskelsmerter, muskelsvakhet og stigning av nivået av muskelproteinet kreatinkinase (CK) i blod til over 4–10 ganger øvre normalgrense (2). Rbdomyolyse er en alvorlig form for myopati med kreatinkestigning til over 40 ganger øvre normalgrense, av og til komplisert med akutt nyresvikt (2). Insidensen av myopati er beregnet til ca. 1 per 10 000 statinbehandlede pasienter per år, mens rbdomyolyse er anslått til 2–3 per 100 000 pasienter per år (4).

«Ny kunnskap fra randomiserte studier avkrefter en sammenheng mellom statiner og muskelbivirkninger hos de aller fleste»

Patofysiologien er lite forstått. Høye statindoser, spesielt simvastatin 80 mg (som ikke lenger er anbefalt bruk), asiatisk bakgrunn, kvinnekjønn, høy alder, lav kroppsmasseindeks, diabetes og samtidig bruk av interagerende medisiner er disponerende faktorer (5). Myopati går vanligvis raskt over når statinbehandling stoppes (6). Økning i levertransaminaseverdier observeres

ofte samtidig med kreatinkinasestigning, men dette er reversibelt og ikke assosiert med økt risiko for leversykdom (6). En sjelden gang kan man observere en autoimmun myositt med inflammasjon og muskelnekrose som progredierer til tross for seponering av statin (7). Disse pasientene har ofte effekt av immunsuppressiv behandling (7).

Andre muskelsymptomer

Statinassosierte muskelsymptomer er samlebetegnelsen på hyppig forekommende plager som kramper, ømhet, stivhet, smerter og svakhet i muskler og ledd samt nedsatt arbeidskapasitet og/eller tretthet med normal eller minimal kreatinkinasestigning (2, 8). I observasjons- og registerstudier er forekomsten 10–30 % høyere hos personer som bruker statiner sammenlignet med personer som ikke gjør det (8). I randomiserte, kontrollerte studier er det imidlertid ikke påvist signifikante forskjeller i forekomst av muskelbivirkninger (9, 10). I en metaanalyse av 26 dobbeltblindede, randomiserte studier med nesten 60 000 deltagere fant man kun en svak tendens til mer muskelsymptomer hos statinbrukere sammenlignet med dem som fikk placebo (12,7 % vs. 12,4 %). Det var ingen forskjell mellom gruppene i andelen med kreatinkinasestigning eller andelen som sluttet med statiner grunnet muskelpager (9). Tilsvarende resultat fant man i en annen metaanalyse med fem års oppfølging (10).

«Enkelte opplever bivirkninger av statiner rett og slett fordi de forventer å få det»

Man har spekulert i om diskrepansen i forekomst av muskelpager mellom randomiserte studier og observasjonsstudier kan forklares av at pasienter med tidligere bivirkninger eller høy risiko for bivirkninger blir ekskludert fra randomiserte statinstudier (9). Manglende standardisering av definisjonen av myalgi, innkjøringsperioder i forkant av studiene og underrapportering av symptomer er andre foreslåtte forklaringer (9).

Statin versus placebo

For å studere statinassosierte muskelsymptomer nærmere har forskere de siste årene gjennomført flere overkrysningsstudier der deltagerne gjennomgår en eller flere dobbeltblindede behandlingsperioder med både statin og placebo i tilfeldig rekkefølge (11–13).

I en norsk overkrysningsstudie ble i 2016–18 i overkant av 2 000 hjerteinfarktpasienter screenet (11). Rundt 10 % av potensielt inkluderbare pasienter rapporterte pågående muskelbivirkninger ved behandling med atorvastatin eller hadde sluttet med atorvastatin grunnet bivirkninger. Det var ingen forskjell i gjennomsnittlig muskelsymptomintensitet under perioden med atorvastatin sammenlignet med placebo. Det var heller ingen sammenheng

mellom muskelsymptomer og målt nivå av kreatinkinase, alaninaminotransferase, potensielt toksiske statinmetabolitter eller genetiske varianter (*CYP3A* og *SLCO1B1*) som er antatt å være assosiert med statinbivirkninger (11). Ved studieslutt fikk alle pasientene informasjon om eget prøveresultat, og ca. 90 % tolererte enten atorvastatin eller rosuvastatin med påfølgende forventet reduksjon i LDL-kolesterol etter 13 måneders oppfølging (14).

To britiske studier har vist tilsvarende resultater (12, 13). Den ene studien beregnet at 90 % av symptomene som ble rapportert under statinbehandling, var et resultat av å ta tablettene – uavhengig av om den inneholdt statin eller ikke (13). Selv blant svært selekterte og antatt statinintolerante pasienter som ble rekruttert for å teste effekten av proproteinkonvertasesubtilisin/kexin type 9 (PCSK-9)-hemmere, tolererte nesten 80 % blindet behandling med atorvastatin 20 mg/dag (15).

Noceboeffekten

Noceboeffekten innebærer en negativ forventning og kan føre til at enkelte opplever bivirkninger av statiner rett og slett fordi de forventer å få det. I en dansk studie viste man at negativ medieomtale av statiner var forbundet med tidlig seponering og deretter økning i forekomst av hjerte- og karsykdom, mens det motsatte ble funnet ved positiv medieomtale (16).

Noceboeffekten er blitt dokumentert i flere studier (13, 17). Et fysiologisk substrat for denne effekten er nylig påvist (18). I et relevant eksperiment ble det introdusert en negativ forventning om at deltagere som brukte en «dyr og effektiv krem» ville merke mer ubehag enn dem som brukte en «billig» krem. Deltagere som brukte den dyre kremen, rapporterte betydelig mer plager, selv om innholdet var identisk. Funksjonell MR-avbildning under forsøket demonstrerte forskjeller i aktivitet i hjerneområder involvert i smertebehandling mellom de to gruppene (18).

Praktisk håndtering

Vi mener det er grunnlag for å si at statiner ikke er årsaken til muskelplagene hos de aller fleste som rapporterer slike plager i klinisk praksis (11–15). Det anbefales at helsepersonell setter av tilstrekkelig tid med den enkelte pasient og bygger et godt tillitsforhold (2, 8, 19). Det er også viktig å forklare pasienter at statin ikke bare gis for å redusere et tall, men at de faktisk gir tilbakegang av aterosklerose og forhindrer sykdom og død hos den enkelte.

«En grundig sykehistorie for å belyse sammenhengen mellom statininntaket og symptomer samt utforskning av alternative forklaringer på muskelsymptomene er sentralt»

Negative forventninger til statinbehandling fra pasienter bør håndteres, helst ved forskrivning, med informasjon om den gode forebyggende effekten på hjerte- og karsykdom, den lave risikoen for bivirkninger og den gode toleransen, som nå er dokumentert i solide vitenskapelige studier (2, 8, 19). Mange statinbehandlede pasienter er eldre og har flere andre mulige årsaker til sine muskelpager. En grundig sykehistorie for å belyse sammenhengen mellom statininntaket og symptomer samt utforsking av alternative forklaringer på muskelsymptomene, for eksempel muskel- og skjelettlidelser eller revmatisk sykdom, er derfor sentralt (8, 14, 19). Legemiddelpauser kan være til hjelp, og hvis symptomene *ikke* forsvinner innen fire uker uten statiner, har plagene overveiende sannsynlig en annen årsak. Noen få og svært intolerante pasienter, ofte eldre, tynne kvinner, bør startes opp på laveste dose atorvastatin eller rosuvastatin og kan på grunn av lang halveringstid gis 2–3 ganger ukentlig, med langsom opptitrering til høyeste tolererbare dose (2, 8). Med denne strategien er vår erfaring at de aller fleste tolererer et statin.

Myopati og rabdomyolyse med kreatinkinasestigning forekommer svært sjelden. Med få unntak er slike tilstander reversible dersom statinet seponeres i 4–6 uker, og mange vil tolerere et statin fra en annen klasse dersom man starter med lav dose og trapper gradvis opp (6, 8). Monitorering av kreatininasenivå anbefales de første månedene etter medikamentskifte i denne gruppen. Det anbefales også å undersøke om pasienten bruker interagerende medisiner (2, 8). Noen pasienter kan ha forhøyet kreatininasenivå uten symptomer. Dette skyldes ofte trening. I disse tilfellene er det viktig å informere pasienten om ikke å trene siste uke før ny kontrollprøve.

Ezetimib hemmer absorpsjonen av kolesterol fra tarmen, tolereres godt og reduserer LDL-kolesterolnivået med 10–15 % på toppen av statinbehandling (2). Kombinasjonsbehandling er derfor viktig og anbefalt (2) i forsøk på å nå de anbefalte LDL-kolesterolmålene.

LITTERATUR

1. 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. [PubMed][CrossRef]
2. 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: 111–88. [PubMed][CrossRef]
3. Francisco O, Løyland HI, Bugge C et al. Persistence of statin treatment – the impact of analytic method when estimating drug survival. *Nor Epidemiol* 2021; 29: 107–15. [CrossRef]
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000

- participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81. [PubMed][CrossRef]
5. Hopewell JC, Offer A, Haynes R et al. Independent risk factors for simvastatin-related myopathy and relevance to different types of muscle symptom. *Eur Heart J* 2020; 41: 3336–42. [PubMed][CrossRef]
 6. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–90. [PubMed][CrossRef]
 7. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 664–9. [PubMed][CrossRef]
 8. 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. [PubMed][CrossRef]
 9. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014; 168: 6–15. [PubMed][CrossRef]
 10. 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. [PubMed][CrossRef]
 11. Kristiansen O, Vethe NT, Peersen K et al. Effect of atorvastatin on muscle symptoms in coronary heart disease patients with self-perceived statin muscle side effects: a randomized, double-blinded crossover trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: 507–16. [PubMed][CrossRef]
 12. 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. [PubMed][CrossRef]
 13. Wood FA, Howard JP, Finegold JA et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med* 2020; 383: 2182–4. [PubMed][CrossRef]
 14. Sverre E, Peersen K, Kristiansen O et al. Tailored clinical management after blinded statin challenge improved long-term lipid control in coronary patients with self-perceived muscle side-effects. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28 (Supplement_1): zwab061.285. [CrossRef]
 15. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 758–69. [PubMed][CrossRef]
 16. 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. [PubMed][CrossRef]

17. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389: 2473–81. [PubMed][CrossRef]

18. Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C et al. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in placebo hyperalgesia. *Science* 2017; 358: 105–8. [PubMed][CrossRef]

19. Robinson JG. New insights into managing symptoms during statin therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62: 390–4. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 20. januar 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0885

Mottatt 29.12.2021, godkjent 5.1.2022.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 4. juli 2026.