

Muskelbivirkninger av statiner

– hva vet vi om mekanismer og hvordan diagnostiseres de?

TEKST:

Ine Blankenberg Skottheim^{1,2}, Martin Prøven Bogsrud³ og Anders Åsberg¹, e-post: anders.asberg@farmasi.uio.no

1) Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

2) Statens legemiddelverk

3) Lipidklinikken, Oslo universitetssykehus

SAMMENDRAG

HENSIKT

Muskelbivirkninger hos pasienter som bruker statiner forekommer hos 1–5 prosent, men alvorlige bivirkninger opptrer sjelden. Hensikten med denne litteraturgjennomgangen er å oppsummere aktuell kunnskap om mekanismer for statinindusert myopati og diagnostikken av denne legemiddelbivirkningen.

MATERIALE OG METODER

PubMed-søk med følgende søkeord ble foretatt: biomarker, marker, diagnose, diagnostic tool og statin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, cerivastatin eller pitavastatin.

RESULTATER

Det foreligger ikke noen endelig avklaring av mekanismene for statininduserte muskelbivirkninger i litteraturen. Noen risikofaktorer som kan hjelpe til å individualisere kolesterolsenkende behandling er imidlertid beskrevet, men det er fortsatt behov for gode biomarkører. Diagnostiseringen av muskelbivirkninger i denne populasjonen baserer seg derfor på såkalte «re-challenge»-tester med statiner.

KONKLUSJON

De aller fleste tåler behandlingen med statiner godt. Alvorlige bivirkninger er svært sjeldne. Milde subjektive bivirkninger (spesielt muskulære og gastrointestinale plager) forekommer hos 1–5 prosent. Selv om man ikke kjenner mekanismen bak bivirkningene er det påvist sammenheng med økt systemisk eksponering av statiner. Fremtidens utfordring ligger i effektiv diagnose for å skille de få tilfellene av milde bivirkninger som skyldes statinbehandling fra hyppig forekommende somatiske plager i befolkningen.

HOVEDBUDSKAP

Muskelbivirkninger er forholdsvis vanlig på statinbehandling.

Mekanismen bak muskelbivirkningene er ikke kjent, men mye tyder på at de er knyttet til økt statineksponering.

Fremtidens utfordring ligger i effektiv diagnose for å skille de få tilfellene av milde bivirkninger som skyldes statinbehandling fra hyppig forekommende somatiske plager i befolkningen.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Flere store internasjonale studier har vist at behandling med statiner (HMG-CoA-reduktase hemmere) gir signifikant reduksjon i sykdom og død hos personer med høyt kolesterol (1, 2). Det er også vist at statiner forebygger sykdom og død hos personer med kjent hjertesykdom og hos friske personer med opphopning av risikofaktorer for hjertesykdom, uavhengig av kolesterolnivå (3–5). Ifølge Reseptregistret (www.reseptregistret.no) hentet 447 631 pasienter ut en resept på statin i Norge i 2009. Medikamentene benyttes i stor grad av asymptotiske friske personer (med estimert økt risiko for atherosklerose på bakgrunn av biokjemiske og fysiologiske parametre), og skal brukes over lang tid. Dette setter naturligvis spesielt store krav til risikoprofilen til statinene. I de store kliniske statinstudiene oppgis bivirkningsfrekvensen å ligge på 1–5 prosent, hvorav muskelbivirkninger utgjør nær halvparten. Slike studier inkluderer en selektert populasjon som medfører en begrensning med tanke på registrering av bivirkningsdata. En observasjonsstudie har indikert at muskelbivirkninger forekommer hos ca. 10 prosent i en uselektert studiepopula-

sjon. Frekvensen av alvorlige bivirkninger er imidlertid vesentlig lavere (6–9).

I litteraturen er det ikke noe entydig definisjon eller terminologi for muskelbivirkninger. Ofte brukes ordet myopati (engelsk: myopathy) om subjektive muskelpager (for eksempel muskelsmerter, muskel- og leddstivhet, muskelkramper, kraftløshet) som relateres til statinbehandling. Slike plager er imidlertid svært utbredt i befolkningen, og prevalensen øker med økende alder. Når plagene oppstår hos en pasient på statinbehandling er det alltid relevant å avklare om det skyldes statinet eller ikke. Ulik nomenklatur brukt i forbindelse med muskelbivirkninger vises i tabell 1 (10).

Hensikten med denne litteraturgjennomgangen er å oppsummere aktuell kunnskap om mekanismer for statinindusert myopati og diagnostikken av denne legemiddelbivirkningen.

MATERIALE OG METODE

PubMed-søk med følgende søkeord ble foretatt: biomarker, marker, diagnose, diagnostic tool og statin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, cerivastatin eller pitavastatin. Alle relevante studier ble vurdert med tanke på potensielle mekanismer for statinindusert myopati og diagnostikken av dette. Egne upubliserte data er også inkludert i vurderingen.

RESULTATER OG DISKUSJON

Mekanismer for statinindusert myopati

Statiner hemmer det hastighetsbegrensende enzymet (HMG-CoA-reduktase) i cellenes kolesterolsyntese. Hemming av HMG-CoA-reduktase påvirker også mange flere stoffer enn bare kolesterol (figur 1). Mange hypoteser for hvordan statiner kan forårsake muskelbivirkninger er på bakgrunn av dette foreslått i litteraturen (11); endret lipidsammensetning i cellemembraner, reduksjon i Q10

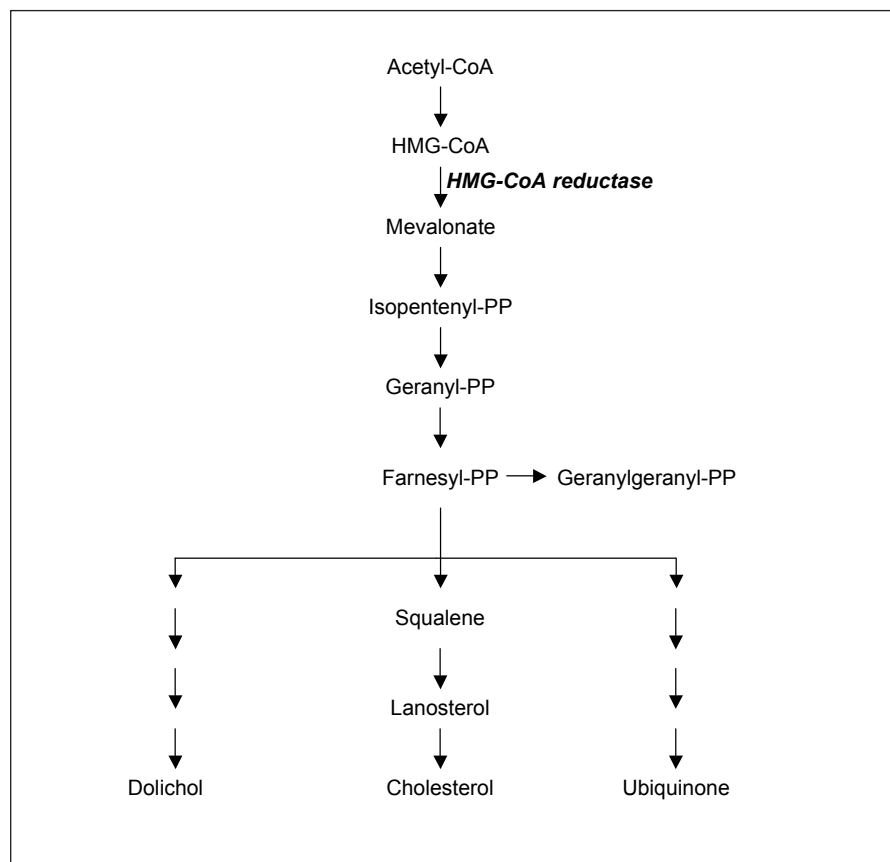
og andre mevalonatprodukter, redusert produksjon av selenoproteiner, redusert produksjon av prenylerte proteiner, endringer i fettmetabolismen, økt opptak av kolesterol, økt opptak av phytosteroler, redusert evne til å reparere muskelskade via ubiquitinmekanisme eller endret kalsiummetabolisme. Selv om ingen av hypotesene er tilstrekkelig bevist per i dag, er det i hvert fall gode indikasjoner på at muskelbivirkninger hos pasienter som bruker statiner har sammenheng med faktorer kjent for å gi økt systemisk eksponering av statinene. For eksempel er høy statindose, medikamentinteraksjoner, polyfarmasi, nyresvikt, leversvikt, hypothyreose, høy alder og lav kroppsvikt vist å være assosiert med økt risiko for myopati (12).

Statinene som i hovedsak brukes i dag administreres enten som et lakton prodrug (simvastatin) eller i den kolesterolsenkende aktive syreformen (atorvastatin, fluvastatin and pravastatin). Syre- og laktonformene interkonverterer både *in vitro* og *in vivo* (13). Laktonformen er mer enn 1000 ganger så lipofil sammenliknet med respektive syreform for alle statinene (14). Lipofilisiteten varierer stort mellom de ulike statinene; simvastatin er det mest lipofile mens pravastatin er mest hydrofil (14). For atorvastatin og simvastatin er det omtrent lik fordeling mellom syre- og laktonformen i humant plasma (15–17). For fluvastatin og pravastatin foreligger derimot hovedparten på syreformen, ca. 95 prosent i humant plasma (17, 18). Konverteringen fra syre til lakton er mediert via UGT1A1 og UGT1A3 og/eller via β -oksidasjon (19, 20). I en nylig publisert studie ble det vist at UGT1A3 polymorfismer påvirket laktoniseringen av atorvastatin (21). Spontan og esterasemediert hydrolyse omdanner laktonformen til syreformen (13, 22). Både atorvastatin og simvastatin metaboliseres via CYP3A-enzymet (23–25). Fluvastatin metaboliseres primært via CYP2C9 mens pravastatin hovedsakelig skilles ut uforandret via nyrene (24, 26, 27).

Potente CYP3A4-hemmere som erytromycin, verapamil og itrakonazol øker systemisk eksponering av både atorvastatin og simvastatin (28–33). Dette er imidlertid ikke den eneste interaksjonsmekanismen som er relevant for statiner. Den leverspesifikke opptakstransportøren OATP1B1 transporterer flere statiner inn i hepatocytene der de kan metaboliseres eller skilles ut i galle (34). Ciklosporin viser klinisk relevant interaksjon med statiner til

Tabell 1. Nomenklatur vedrørende muskelplager

Myopati	Muskelplager uavhengig av årsak
Myalgi	Muskelplager uten CK-stigning
Myositt	Muskelplager med CK-stigning
Rhabdomyolyse	Kraftig økte CK-verdier, vanligvis minst ti ganger høyere enn øvre normalgrense, sammen med forhøyet plasma kreatinin og pigmentindusert nefropati



Figur 1. Synteseveien for kolesterol

tross for at den ikke er noen potent hemmer av CYP3A4 (35), men den hemmer OATP1B1-transport i en grad som kan forklare denne interaksjonen (36, 37). Flere mindre studier har også vist varierende grad av sammenhenger mellom polymorfismer i gener som påvirker statinmetabolisme og subjektive muskelbivirkninger. En større studie publisert i NEJM i 2008 har vist signifikant sammenheng mellom mutasjoner i genet for OATP1B1 og CK-stigning i forbindelse med statinbehandling (38). Det er senere vist at denne genvarianten også er assos-

iert med muskelbivirkninger uten CK-stigning (39).

I 2006 utførte Hermann og medarbeidere en klinisk studie der det ble målt plasmametabolitter av atorvastatin hos 14 personer med muskelbivirkninger og sammenliknet verdiene med 15 friske frivillige uten bivirkninger (40). Gjennomsnittlig og maksimal plasmakonsentrasjon for atorvastatinlakton var henholdsvis 3,1 og 5 ganger høyere i bivirkningsgruppen enn kontrollgruppen. Resultatene er interessante i og med at dette er den første publiserte studien som viser en direkte

sammenheng mellom subjektive muskelbivirkninger og en konkret forandring i statiners farmakokinetikk, og ikke bare en generelt økt systemisk eksponering av statiner. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom ulike genotyper av OATP1B1 og statinmetabolitnivå i denne studien. Andre mulig mekanismer, for eksempel UGT polymorfismer som nevnt ovenfor, ble dessverre ikke undersøkt. Det er senere vist at laktonformen av statiner har et høyere potensial til å indusere celletoksisitet i primære humane muskelceller (14).

Diagnose av statinindusert myopati

Når muskelpager oppstår hos en pasient på statinbehandling er det spørsmål om plagene skyldes statinet eller ikke. Målet med en sikker diagnostisering av bivirkninger er å kunne optimalisere den kolesterolsenkende behandlingen til den enkelte pasienten. Om muskelpagene ikke påvirkes av statinbruken bør pasienter fortsette å bruke statiner for å senke kolesterolet. Hos pasienter der plagene er en bivirkning av medikamentet må man prøve å komme rundt problemet på ulike måter, hvis man vil fortsette kolesterolsenkende behandling. Vanlige alternativer er dosereduksjon, dosering annenhver dag, bytte statin, kombinasjonsbehandling med andre kolesterolsenkende legemidler i lave doser.

Ideelt sett burde en biomarkør gjøre det mulig å identifisere pasienter i risikozonen før bivirkningene oppstår, slik at man unngår unødige plager, og at man kan tilby en alternativ behandling på et tidlig tidspunkt (41).

Kreatininkinase (CK, engelsk: creatinophosphokinase/CPK) er et intracellulært enzym i muskelceller som frigis ut i blodbanen ved muskelcelleskade. Tidligere trodde man at måling av CK kunne differensiere om muskelpager i forbindelse med statinbehandling var forårsaket av statinet eller ikke, og enkelte guidelines baserer seg til stor del på CK-nivåer, i tillegg til kliniske undersøkelser (42–44). Nyere studier har imidlertid vist at myopati ofte sees uten CK-stigning. Muskelcelleforandringer påvist ved biopsi er heller ikke nødvendigvis sammenfallende med CK-stigninger, hvilket vanskeliggjør diagnosen av statinindusert myopati (45–48). En del pasienter har dessuten kronisk forhøyet CK (også før statinbehandling) uten å oppleve noen plager. Selv om CK fortsatt er en viktig markør for å påvise større muskelskade ved statinbehandling (rhabdomyolyse), er den mindre nyttig enn først antatt til å diagnostisere hovedparten av subjektive

muskelbivirkninger/plager. Biopsier kan som tidligere nevnt brukes til å diagnostisere myopati, men det er en ressurskrevende og invasiv metode som er ubehaglig for mange pasienter og det gir ikke alltid helt entydige svar på om statinet er årsaken eller ikke (12, 47, 49). Både CK-stigning og muskelfiberskade som kan sees ved biopsi er dessuten «sene markører» som først sees etter oppstått skade. Det er for tiden stor aktivitet for å finne nyttige biomarkører for statinindusert myopati rundt om i verden. I et abstrakt er det vist at 3-methylglutaconic acid (3MGA) i urin har høy sensitivitet og spesifisitet i en liten studie med pasienter med biopsipåvist statinindusert myopati uten CK-stigning (50). Videre er det vist en korrelasjon mellom plasma lipidomikkprofilen og den proinflammatoriske markøren arachidonate 5-lipoxygenase activating protein (ALOX5AP), men verdien av denne biomarkøren er ikke blitt konfirmert i pasienter med påvist statinindusert myopati (41, 51).

Eksklusjon av sekundære årsaker til muskelpagene (for eksempel polymyalgia reumatika eller fibromyalgi) har også vært en mye benyttet diagnosemetode. Problemet med det er imidlertid at slik utredning tar lang tid og at mange av disse sekundære årsaker også er vanskelige å diagnostisere. Dessuten kan slike allerede eksisterende muskelpager igjen predisponerer for statinindusert myopati. Det kan altså være en komponent av begge deler.

For å avklare om muskelpagene helt eller delvis faktisk er relatert til statinbehandling benyttes derfor ofte heller en dobbel «re-challenge»-test: Muskelpager oppstår (eller forverring av eksisterende plager) etter oppstart av statin, forsvinner eller bedres ved seponering, kommer igjen ved ny oppstart, og forsvinner eller bedres ved seponering igjen. Re-challenge-testen gjøres minst to ganger for å minimere risikoen for falsk positiv test. En slik re-challenge-test kan også påvirkes av forventning om opplevelse av bivirkning (placeboeffekt). Selv om metoden ikke er hundre prosent, utgjør den et av de aller viktigste kliniske verktøy i diagnostikken av muskelbivirkninger.

I den tidligere nevnte kliniske studien som ble utført i 2006 ble det vist en relativ økning i atorvastatinlaktonnivåer hos pasienter med påvist muskelbivirkning på atorvastatinbehandling (40). I en oppfølgingsstudie med 53 pasienter ble det bekreftet at atorvastatinlaktone er en biomarkør for atorvastatinindusert

myopati, noe som kan få klinisk betydning (manuscript submitted).

KONKLUSJON

Statiners livsforlengende og sykdomsforebyggende effekt er godt dokumentert, og de aller fleste pasienter tåler behandlingen svært godt. Alvorlige bivirkninger er svært sjeldne. Milde, subjektive bivirkninger (spesielt muskulære og gastrointestinale plager) forekommer hos 1–5 prosent. Selv om man ikke kjenner mekanismen bak bivirkningene, er det påvist sammenheng med økt systemisk eksponering av statiner. Fremtidens utfordring ligger i effektiv diagnose for å skille de få tilfellene av milde bivirkninger som skyldes statinbehandling fra hyppig forekommende somatiske plager i befolkningen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383–9.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(20): 1301–7.
3. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7–22.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(21): 2195–207.
5. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149–58.
6. Abourjaily HM, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Comparison of the frequency of adverse events in patients treated with atorvastatin or simvastatin. *Am J Cardiol* 2003; 91(8): 999–1002, A7.
7. Arora R, Liebo M, Maldonado F. Statin-induced myopathy: the two faces of Janus. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11(2): 105–12.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA – Journal of the American Medical Association* 2004; 292(21): 2585–90.
9. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event

- reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(2): 288–95.
10. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 567–72.
11. Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8(3): 333–8.
12. McKelvie PA, Dennett X. Myopathy Associated With HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins): A Series of 10 Patients and Review of the Literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2002; 3(4): 143–8.
13. Kearney AS, Crawford LF, Mehta SC et al. The interconversion kinetics, equilibrium, and solubilities of the lactone and hydroxyacid forms of the HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981. *Pharmaceutical Research* 1993; 10(10): 1461–5.
14. Skotheim IB, Gedde-Dahl A, Hejazifar S et al. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008; 33(4–5): 317–25.
15. Backman JT, Kyrklund C, Kivistö KT et al. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000; 68(2): 122–9.
16. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M et al. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2005; 78(2): 154–67.
17. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1999; 66(2): 118–27.
18. Dain JG, Fu E, Gorski J et al. Biotransformation of fluvastatin sodium in humans. *Drug Metab Dispos* 1993; 21(4): 567–72.
19. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(5): 505–12.
20. Prueksaritanont T, Ma B, Fang X et al. beta-oxidation of simvastatin in mouse liver preparations. *Drug Metab Dispos* 2001; 29(10): 1251–5.
21. Riedmaier S, Klein K, Hofmann U et al. UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) polymorphisms affect atorvastatin lactonization in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 87(1): 65–73.
22. Billecke S, Draganov D, Counsell R et al. Human serum paraoxonase (pon1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(11): 1335–42.
23. Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(11): 1369–78.
24. Fujino H, Saito Y, Tsunenari Y et al. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. *Xenobiotica* 2004; 34(11–12): 961–71.
25. Vickers S, Duncan CA, Vyas KP et al. In vitro and in vivo biotransformation of simvastatin, an inhibitor of HMG CoA reductase. *Drug Metab Dispos* 1990; 18(4): 476–83.
26. Quion JAV, Jones PH. Clinical pharmacokinetics of pravastatin. *Clinical Pharmacokinetics* 1994; 27(2): 94–103.
27. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2006; 80(6): 565–81.
28. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94(9): 1140–6.
29. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64(1): 58–65.
30. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64(2): 177–82.
31. Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(13): 1141–60.
32. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63(3): 332–41.
33. Siedlik PH, Olson SC, Yang BB et al. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations. *J Clin Pharmacol* 1999; 39(5): 501–4.
34. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K et al. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15(7): 513–22.
35. Åsberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003; 63(4): 367–78.
36. Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M et al. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(4): 388–99.
37. Treiber A, Schneiter R, Hausler S et al. Bosentan is a substrate of human OATP1B1 and OATP1B3: inhibition of hepatic uptake as the common mechanism of its interactions with cyclosporin A, rifampicin, and sildenafil. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(8): 1400–7.
38. Link E, Parish S, Armitage J et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genome-wide study. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(8): 789–99.
39. Voora D, Shah SH, Spasojevic I et al. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(17): 1609–16.
40. Hermann M, Bogsrud MP, Molden E et al. Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(6): 532–9.
41. Laaksonen R, Janis MT, Oresic M. Lipidomics-based safety biomarkers for lipid-lowering treatments. *Angiology* 2008; 59(2 Suppl): 65S–8S.
42. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9(5): 389–96.
43. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *The American Journal of Cardiology* 2006; 97(8A): 89C–94C.
44. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002; 33(9): 2337–41.
45. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 581–5.
46. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289(13): 1681–90.
47. Mahaupt MG, Karas RH, Babychuk EB et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009; 181(1–2): E11–8.
48. Bennett WE, Drake AJ, Shakir KM. Reversible Myopathy after Statin Therapy in Patients with Normal Creatine Kinase Levels. *Annals of internal medicine* 2003; 138(5): 436–7.
49. Gambelli S, Dotti MT, Malandrini A et al. Mitochondrial alterations in muscle biopsies of patients on statin therapy. *Journal of Submicroscopic Cytology & Pathology* 2004; 36(1): 85–9.
50. Phillips PS, Haas RH, Barshop B et al. Utility of abnormal 3-methylglutaconic aciduria (3MGA) in diagnosing statin associated myopathy. *Atheroscler Thromb Vasc Biol Online Journal* 2002; 22: 878.
51. Laaksonen R, Katajamaa M, Paiva H et al. A systems biology strategy reveals biological pathways and plasma biomarker candidates for potentially toxic statin-induced changes in muscle. *PLoS ONE* 2006; 1: e97.

Manuskriptet ble mottatt 2. mars 2010 og godkjent 16. april 2010.

Engelsk sammendrag finnes på:
www.farmatid.no/id/3970