

Statiner er sikre ved leversygdom og har muligvis en gunstig effekt

Mie Balle Hugger, Mads Israelsen, Camilla Dalby Hansen & Aleksander Krag

STATUSARTIKEL

Center for Leverforskning, Afdeling for Medicinske Mave-tarm- og Leversygdomme, Odense Universitets-hospital

Ugeskr Læger
2019;181:VI1180794

Statiner er blandt de hyppigst anvendte lægemidler i Danmark. I 2014 indløste ca. 623.000 personer i Danmark mindst én recept på kolesterolsænkende lægemidler, hvoraf simvastatin var det mest anvendte (436.268 personer) efterfulgt af atorvastatin (153.049 personer) [1]. I danske og europæiske behandlingsvejledninger anbefaler man statiner som førstevalg til primær og sekundær profylakse af kardiovaskulære sygdomme hos risikopatienter [2-4]. Allerede i de tidligste kliniske forsøg med statiner blev der observeret forhøjede aminotransferaseniveauer hos op til 2% af deltagerne, og i forbindelse med lanceringen i Europa blev der beskrevet flere tilfælde af medikamentelt udløst leverskade (DILI) (Tabel 1) [6]. Dette har ført til opmærksomhed på leverskade hos patienter, der er i behandling med statiner, og tilbageholdenhed med behandling hos patienter med kronisk leversygdom [7]. Nyere studier har vist, at risikoen for alvorlig statinudløst leverskade er langt mindre end tidligere antaget [6, 8, 9]. Derudover har statiner en mulig gunstig effekt hos patienter med kronisk leversygdom, hvor en række studier har vist, at behandlingen er associeret med nedsat mortalitet og færre komplikationer [10, 11].

Formålet med denne artikel er at fremlægge den nyeste viden om risikoen for statinudløst leverskade og de potentielt gunstige effekter af statinbehandling ved kronisk leversygdom.

FARMAKODYNAMIK

Statiners primære virkningsmekanisme er kompetitiv hæmning af det hastighedsbegrænsende enzym i leverens kolesterolsyntese, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A-reduktase [12]. Når kolesterolsyntesen hæmmes, sker der et intracellulært koncentrationsfald og en

TABEL 1

Medikamentel toksisk leverpåvirkning: termer og definitioner. Adapteret fra [5].

Term	Definition
DILI	Toksisk leverskade som følge af et lægemiddel, urte/planteekstrakt eller alternativ medicin
Dosisafhængig DILI	Toksisk leverskade som potentielt kan ramme alle. Reaktionen er forudsigelig og dosisafhængig, f.eks. lægemidlet paracetamol
Idiosynkratisk DILI	Toksisk leverskade som kun påvirker få modtagelige individer. Reaktionen er mindre dosisafhængig og varierer i latenstid, præsentation og årsag
Kronisk DILI	Manglende normalisering af leverenzymmer eller bilirubin og/eller persisterende tegn eller symptomer på igangværende leversygdom i > 6 mdr.

DILI = medikamentelt udløst leverskade.

opregulering i mængden af lavdensitetslipoprotein (LDL)-receptorer på hepatocytternes overflade, hvilket leder til en øget hepatisk optagelse af LDL-kolesterol fra plasma [13]. Den lipidsænkende effekt er derfor en kombination af reduceret kolesterolsyntese og øget optag samt nedbrydelse af LDL-kolesterol fra plasma [13]. Ydermere menes statiner at have flere positive effekter ud over deres kolesterolsænkende virkning ved en række sygdomme, heriblandt cirrose [14, 15]. Mulige virkningsmekanismer er undersøgt i et dyrestudie, hvor simvastatin viste en antifibrotisk effekt og sænkede portaltrykket [16].

NUVÆRENDE DANSKE RETNINGSLINJER

For at minimere risikoen for alvorlig statinudløst leverskade er de nuværende anbefalinger fra Lægemiddelstyrelsen og pro.medicin.dk, at niveauet af alaninaminotransferase (ALAT) måles før påbegyndelse af statinbehandling, efter én måneds behandling, rutinemæssigt og ved dosisændringer. Hvis ALAT-niveauet vedvarende overstiger tre gange den øverste normalgrænse, skal statinpræparatet seponeres. Det anbefales samtidig, at behandling med statiner ikke anvendes ved aktiv leversygdom, og at der udvises stor forsigtighed hos patienter med tidligere leversygdomme eller et stort alkoholforbrug [7].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Lægemiddelstyrelsen og pro.medicin.dk anbefaler målinger af alaninaminotransferaseniveau under behandling med statiner og seponering ved aktiv leversygdom eller transaminase-niveauforhøjelse af ukendt årsag.
- ▶ Studier viser, at risikoen for alvorlig statinudløst leverskade er langt sjældnere end tidligere antaget. Derudover har nyere studier vist, at statiner potentielt har en gunstig effekt på leversygdom.
- ▶ Den foreliggende evidens bør medregnes i kommende revisioner af danske anbefalinger vedrørende statiner.

FORHØJEDE AMINOTRANSFERASEVÆRDIER

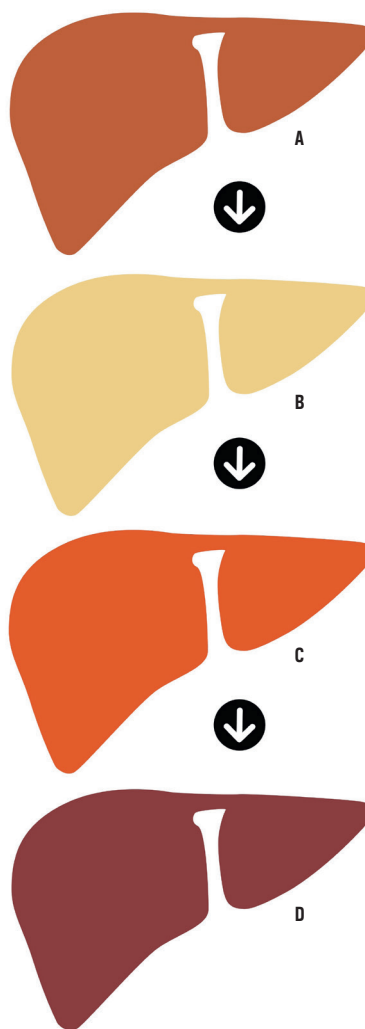
Lette stigninger af ALAT- og aspartataminotransferase (ASAT)-niveauerne forekommer hos 0,5-2,0% af patienterne, der er i behandling med statiner, uanset præparatvalg og typisk i de tre første måneder af behandlingen [2, 4]. I et systematisk review fra 2018 gennemgik man evidensen for hepatiske bivirkninger ved anvendelse af statiner [9]. Her fremhævede man en netværksmetaanalyse af 135 randomiserede, kontrollerede studier (RCT) med mere end 246.000 patienter [17], der viste, at statiner øgede sandsynligheden for stigning af ALAT-niveauet med omkring 50% sammenlignet med placebo, og at stigningen var dosisafhængig for præparaterne atorvastatin, lovastatin og simvastatin. Forhøjelse af ALAT-niveauet var som oftest forbigående, asymptomatisk og rettede sig uden seponering af statinet. Samtidig var forhøjelsen sjældent relateret til klinisk leverskade. I en retrospektiv kombineret analyse af 49 studier med > 14.000 patienter påviste man, at persisterende forhøjelse af ALAT-niveau (> 3 × øvre normalgrænse) forekom hos 0,1%, 0,6%, og 0,2% af patienterne, der blev behandlet med hhv. atorvastatin 10 mg, atorvastatin 80 mg og placebo [18]. De præcise årsager til, at statiner kan medføre stigning af aminotransferaseniveau, er ikke klarlagt. Det har været foreslået, at stigningen kunne relateres til hæmning af kolesterol syntesen. Kolesterol er en essentiel komponent i cellemembranen, og reduceret intracellulær kolesterol pga. kolesterolsænkende lægemidler kan føre til øget permeabilitet i hepatocytterne og dermed lækage af leverenzymet [19, 20].

Nonalkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) er ofte årsag til let til moderat forhøjede transaminaseniveauer hos personer med type 2-diabetes mellitus, overvægt og/eller dyslipidæmi. Hos denne gruppe er der ligeledes solid evidens for, at statiner ikke forværrer den underliggende leversygdom [21]. Derimod vil størstedelen af disse patienter have gavn af statiner pga. deres kardiovaskulære risikoprofil [22] (Figur 1).

STATINUDLØST LEVERSKADE

DILI er en alvorlig komplikation i forbindelse med behandling med statiner. En opgørelse med data fra den svenske lægemiddelstyrelse viste, at der blev registreret 73 tilfælde af statinudløst DILI i perioden 1988-2010, hvilket svarer til en incidens på 1,2/100.000 brugere af statin [23]. Størstedelen har fået leverskade 3-4 måneder efter påbegyndelse af behandling med statiner. I et amerikansk studie med 1.188 tilfælde af DILI blev statiner fundet som tilgrundliggende årsag i 22 af tilfældene, hvoraf ni tilfælde var med kolestatisk og 12 med hepatocellulært mønster [8]. Generelt var tilfældene milde til moderate af sværhedsgrad, og seponering af statinpræparatet havde hurtigt en positiv effekt. Dog sås tilfældene med hepatocellulært mønster hyppigere

FIGUR 1



Naturforløbet af ikkealkoholisk fedtlever (NAFLD). Patienter med denne lidelse har formentlig gavn af behandling med statiner pga. både deres kardiovaskulære risikoprofil og leversygdommen. A. Rask lever. B. NAFLD. C. Ikkealkoholisk steatohepatitis D. Cirrose.

at være forbundet med udvikling af kronisk leverskade [8]. Tiden fra påbegyndelse af statinbehandling til registrering af statinudløst leverskade varierede fra 34 dage til ti år. I USA modtog Food and Drug Agency (FDA) i perioden 2000-2009 rapporter om alvorlig statinudløst leverskade svarende til $\leq 2/1.000.000$ patientår. I samme opgørelse konkluderer FDA, at den stigende brug af statiner siden 1990'erne ikke har medført flere tilfælde af statinudløst leverskade [24].

ÆNDRERE ANBEFALINGER FRA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

I 2012 fjernede FDA anbefalingerne om rutinemonitorering af leverenzymet ved behandling med statiner, da ingen nuværende evidens understøtter, at rutinemonitorering af leverenzymet hos asymptotiske patienter i behandling med statiner bidrager til at opdage de sjældne tilfælde af statinudløst leverskade [24]. Derimod vil rutinemonitorering af leverenzymet hoveds-

TABEL 2

Oversigt over kliniske studier, der undersøger gunstige effekter af statiner vs. ikkestatiner ved leversygdom^a.

Reference	Studiedesign	Inklusionskriterier	Effekt mål	n	Konklusion		
					beskrivelse	HR (95% KI)	p-værdi
Butt et al, USA, 2015 ^{b, c}	Retrospektivt	HCV+ i antiviral behandling for HCV > 14 dage	Progression af leversygdom	7.248	Statiner associeret m. reduceret risiko for progression af leversygdom	0,56 (-0,50-0,63)	-
Oliver et al, USA, 2016 ^{b, c}	Retrospektivt	Hiv+ og HCV+ koinfektion	Progression af leversygdom	5.985	Statiner associeret m. reduceret risiko for udvikling af levercirrose	0,68 (0,47-0,98)	-
Simon et al, USA, 2015 ^{b, c}	Retrospektivt	Kronisk HCV+ med tidl. ikkerespons på interferonbehandling	Progression af leversygdom	543	Statiner associeret m. reduceret risiko for progression af leversygdom	0,33 (0,10-0,99)	-
Simon et al, USA, 2016 ^c	Retrospektivt	HCV+ i antiviral behandling for HCV > 14 dage	Progression af leversygdom	9.135	Statiner associeret m. reduceret risiko for udvikling af levercirrose	0,6 (0,53-0,68)	-
Yang et al, Taiwan, 2015 ^{b, c}	Retrospektivt	HCV+	Progression af leversygdom	84.213	Statiner dosisafhængigt associeret m. reduceret risiko for udvikling af levercirrose	Laveste dosis: 0,33 (0,31-0,36) Højeste dosis: 0,31 (0,12-0,15)	-
Avins et al, USA, 2008 ^b	Retrospektivt	-	Progression af leversygdom	93.106	Lovastatin associeret m. reduceret risiko for udvikling af levercirrose og leversvigt	0,29 (0,21-0,38) ^d	-
Huang et al, Taiwan, 2016 ^{b, c}	Retrospektivt	HCB+	Progression af leversygdom og komplikationer	13.086	Statiner associeret m. reduceret risiko for udvikling af levercirrose samt komplikationer	Levercirrose: 0,51 (0,41-0,63) Komplikationer: 0,53 (0,43-0,65)	-
Kumar et al, USA, 2014 ^{b, c}	Retrospektivt	Levercirrose Cases havde modtaget statiner > 3 mdr.	Komplikationer og mortalitet	243	Statiner associeret m. lavere risiko for mortalitet og komplikationer	Mortalitet: 0,53 Komplikationer: 0,63	Mortalitet: 0,01 Komplikationer: 0,07
Monhanty et al, USA, 2016 ^{b, c}	Retrospektivt	HCV+ og kompenseret levercirrose	Komplikationer og mortalitet	1.370	Statiner associeret m. lavere risiko for mortalitet og komplikationer	Mortalitet: 0,56 (0,46-0,69) Komplikationer: 0,55 (0,39-0,77)	-
Chang et al, Taiwan, 2017 ^c	Retrospektivt	Levercirrose	Komplikationer og mortalitet	1.350	Statiner associeret m. lavere risiko for mortalitet og komplikationer	Mortalitet: 0,39 (0,30-0,50) Komplikationer: 0,46 (0,34-0,63)	-
Kaplan et al, USA, 2019 [26]	Retrospektivt	Levercirrose	Komplikationer og mortalitet	74.984	Statiner associeret m. lavere risiko for mortalitet og komplikationer	Mortalitet: 0,92 (0,89-0,94) Komplikationer: 0,816 (0,72-0,91)	-
Hsiang et al, Hongkong, 2015 ^{b, c}	Retrospektivt	HBV+	Mortalitet	53.513	Ingen forskel for mortalitet	0,92 (0,76-1,11)	-
Bang et al, Danmark, 2017 ^c	Retrospektivt	Alkoholisk levercirrose	Mortalitet	744	Statiner associeret m. lavere risiko for mortalitet	0,57 (0,45-0,71)	-
Abraldes et al, Spanien, 2016 ^{b, c}	RCT	Levercirrose og nylig variceblødning	Reblødning og mortalitet	147	Simvastatin ikke associeret m. lavere risiko for reblødning men lavere risikomortalitet	Reblødning: 0,82 (0,47-1,42) Risikomortalitet: 0,39 (0,15-0,99)	-
Abraldes et al, Spanien, 2009 ^c	RCT	Cirrose og svær portalhypertension	Portal hypertension	55	Simvastatin associeret m. signifikant reduktion i trykgradient over leveren: 18,5 ± 7,2-17,1 ± 4,6 mmHg	-	0,003
Pollo-Flores et al, Brasilien, 2015 ^c	RCT	Cirrose og portalhypertension	Portalhypertension	34	Simvastatin associeret m. klinisk signifikant reduktion i trykgradient over leveren: 55% af statinbrugere vs. 0% af ikkestatinbrugere	-	0,03

+ = testet positiv.

HBV = hepatitis B-virus; HCV = hepatitis C-virus; HR = hazard ratio; KI = konfidensinterval; RCT = randomiseret kontrolleret studie.

a) Studierne er identificeret elektronisk via PubMed med søgeord (cirrhosis OR (chronic liver disease)) AND (statins OR statin) samt ved manuel gennemgang af referencelister.

b) Studiet indgår i [13].

c) Studiet indgår i [14].

d) Relativ risiko.

geligt føre til identifikation af patienter med isoleret forhøjet ALAT-niveau, hvilket kan medføre unødvendig seponering af statiner og dermed forholde patienterne en relevant forebyggende behandling mod hjerte-kar-sygdomme [24, 25]. FDA anbefaler fortsat måling af leverenzymen før påbegyndelse af statinbehandling og ved klinisk mistanke om akut leverskade. Hvis der er klinisk mistanke om akut leverskade, bør behandling med statiner pauseres, og hvis en alternativ ætiologi til leverskade ikke kan detekteres, bør statiner seponeres [24].

POTENTIET GUNSTIGE EFFEKTER VED LEVERSYGDOM

I en række kliniske studier (Tabel 2) har man undersøgt effekten af statiner hos patienter med kronisk leversygdom. Resultaterne peger i retning af, at statiner forebygger udviklingen af cirrose, nedsætter risikoen for komplikationer og gavner overlevelsen hos patienter med cirrose. Der tages forbehold for, at størstedelen af resultaterne er baseret på studier med retrospektive data. For danske forhold bør det yderligere angives, at ætiologien bag den kroniske leversygdom ofte var viral hepatitis hos størstedelen af patienterne.

Forebyggelse af progression af leversygdom og udvikling af levercirrose

I syv retrospektive studier (Tabel 2) har man evalueret effekten af statiner til forebyggelse af progression af leversygdom og udviklingen af levercirrose hos patienter med hepatitis B eller C. I hovedparten af studierne fandt man, at patienter i statinbehandling havde lavere risiko for forværring af leversygdom end patienter, der ikke var i statinbehandling. I en metaanalyse påviste *Kamal et al* [14], at progression af leversygdom og udvikling af cirrose var signifikant mindre hos de patienter, der anvendte statiner (*hazard ratio* (HR): 0,49; 95% konfidens-interval (KI): 0,39-0,62; $p < 0,0001$). I en anden metaanalyse af *Kim et al* [15] viste risikoen for progression af leversygdom og udvikling af cirrose sig at være 58% mindre hos de patienter, der anvendte statiner (relativ risiko: 0,42; 95% KI: 0,16-1,11).

Mortalitet og komplikationer i forbindelse med levercirrose

Højt tryk i portalvenen er associeret til mortalitet og komplikationer hos patienter med cirrose. Et dobbeltblindet randomiseret studie af *Abraldes et al* [10] med 59 patienter med cirrose viste, at en måneds behandling med statiner reducerede trykket i portalvenen signifikant i forhold til placebo. Herefter gennemførte *Abraldes et al* et nyt dobbeltblindet RCT, hvor 158 patienter med dekomenseret cirrose og tidligere variceblødning blev behandlet med statiner eller placebo i op til to år [11]. Der var ikke nogen signifikant forskel

mellem de to grupper på det primære endepunkt, som var variceblødninger. Derimod var mortaliteten i statin-gruppen signifikant reduceret (HR: 0,39; 95% KI: 0,15-0,99; $p = 0,03$), hvor 17 patienter i placebogruppen døde (22%) versus seks patienter i simvastatingruppen (9%). Seks andre forskningsgrupper har foretaget observationelle studier (Tabel 2), hvor effekten af statiner vurderes i forhold til komplikationer og mortalitet hos patienter med cirrose. Generelt viste resultaterne fra de enkelte studier, at patienter i statinbehandling havde lavere risiko for komplikationer og død end patienter, der ikke var i statinbehandling, hvilket også bliver reflekteret i de to metaanalyser af *Kamal et al* [14] og *Kim et al* [15]. Fremhæves bør et nyligt publiceret dansk arbejde af *Bang et al*, hvor man i et case-kohort-setup studerede danske patienter med alkoholisk levercirrose baseret på Landpatientregisteret, Lægemedelstatistikregisteret og Dødsårsagsregisteret [27]. Efter matching af cases og kontrolpersoner viste *Bang et al*, at mortalitetsraten var 88 pr. 1.000 år for statinbrugere og 127 pr. 1.000 år for ikkestatinbrugere (HR: 0,57; 95% KI: 0,45-0,71) [27]. Statiner har samtidig i observationelle studier (Tabel 2) og metaanalyser [14, 15] vist sig at have gunstig effekt på risikoen for udvikling af komplikationer i forbindelse med levercirrose.

Det bør bemærkes, at risikoen for bias er høj i studier, der bygger på retrospektive data, og formentlig overvurderes den gunstige effekt af statiner. I kardiologien er det påvist, at den positive virkning af statiner er blevet overvurderet i retrospektive studier bl.a. pga. *healthy user bias* [28].

Randomiserede prospektive studier med klare primære endepunkter er nødvendige for at klarlægge, om statiner kan anbefales som behandling til patienter med kronisk leversygdom.

KONKLUSION

Behandling med statiner er yderst sjældent associeret med alvorlig leverskade. Der er ikke data, som støtter, at rutineblodprøver med måling af transaminaseniveau forbedrer opsporing af eller forebygger alvorlig statinudløst leverskade. Screening for statinudløst leverskade bør i stedet baseres på klinisk vurdering og information til patienterne om faretegn (Tabel 3). Gode data støtter, at statiner er sikre til patienter med leversygdom, og der er ikke videnskabeligt belæg for at være tilbageholdende med statinbehandling hos patienter med kronisk leversygdom eller forhøjede leverenzymen. NAFLD er ofte årsag til let til moderat forhøjet transaminaseniveau, og mange i denne patientgruppe vil pga. deres kardiovaskulære risikoprofil have gavn af statiner. Yderligere er der nogen videnskabelig evidens, som tyder på, at statiner har gunstige effekter hos patienter med kronisk leversygdom ved at reducere mængden af arvæv i leveren, forebygge komplikationer

TABEL 3

Forslag til ny information om statiner og opsporing af statinudløst leverskade. Inspireret af [24].

Målgruppe	Information
Patienter	<p>Patienter i behandling med statiner skal kontakte læge ved flg. symptomer:</p> <p>Usædvanlig træthed eller svaghed</p> <p>Tab af appetit</p> <p>Øvre mavesmerter</p> <p>Mørkfarvet urin</p> <p>Gulfarvning af hud eller øjne</p>
Sundhedsfaglige	<p>Medikamentel leverskade er yderst sjældent udløst af statiner</p> <p>Leverenzymet bør måles før opstart af behandling</p> <p>Efter opstart bør leveralt kun måles ved klinisk mistanke om leverpåvirkning</p> <p>Statiner pauseres ved klinisk mistanke om alvorlig leverskade med symptomer, ikterus og/eller hyperbilirubinæmi</p> <p>Hvis en alternativ ætiologi ikke findes, bør statiner seponeres</p>

og bedre overlevelsen. I kommende revisioner af danske anbefalinger om statiner og patienter med leversygdom, som de findes på bl.a. pro.medicin.dk, bør man på linje med FDA medtage denne evidens i sine overvejelser, da de nugældende anbefalinger kan føre til, at man afstår fra relevant behandling samt udfører unødige kontroller og påfører patienterne unødige bekymringer.

SUMMARY

Mie Balle Hugger, Mads Israelsen, Camilla Dalby Hansen & Aleksander Krag:

Statins are safe in patients with liver diseases and may have a beneficial effect

Ugeskr Læger 2019;181:V11180794

The Danish Medicines Agency recommends routine controls of liver enzymes in patients, who are treated with statins in order to prevent liver injury. In this review, much evidence showing that severe drug-induced hepatic injury is very rarely associated with statins is presented. No data support, that routine control of blood liver enzymes will improve prevention or detection of statin-induced liver injury. Furthermore, recent studies show, that statins are safe and may even have beneficial effects in chronic liver disease. In future revision of the Danish Medicines Agency recommendations, these new findings should be taken into consideration.

KORRESPONDANCE: Aleksander Krag.

E-mail: Aleksanderkrag@hotmail.com

ANTAGET: 7. maj 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. juli 2019

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

LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. MedicinForbrug – Indblik 2015: kolesterolsænkende lægemidler. Sundhedsdatastyrelsen, 2014.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint

- Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
3. Dansk Cardiologisk Selskab. Dyslipidæmi, 2018. <https://www.cardio.dk/dyslipidaemi> (31. okt 2018).
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
5. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950-66.
6. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int* 2017;37:173-8.
7. Fokusrapport: Viden om forbrug og bivirkninger ved behandling med statiner. Sundhedsstyrelsen, 2012.
8. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology* 2014;60:679-86.
9. Mach F, Ray KK, Wiklund O et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:2526-39.
10. Abralde JG, Albillos A, Banares R et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651-8.
11. Abralde JG, Villanueva C, Aracil C et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:1160-70.
12. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.
13. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014;88:3-11.
14. Kamal S, Khan MA, Seth A et al. Beneficial effects of statins on the rates of hepatic fibrosis, hepatic decompensation, and mortality in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1495-505.
15. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ et al. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1521-30.
16. Marrone G, Maeso-Diaz R, Garcia-Cardena G et al. KLF2 exerts antifibrotic and vasoprotective effects in cirrhotic rat livers: behind the molecular mechanisms of statins. *Gut* 2015;64:1434-43.
17. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9.
18. Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61-7.
19. Dujovne CA. Side effects of statins: hepatitis versus "transaminitis"-myositis versus "CPKitis". *Am J Cardiol* 2002;89:1411-3.
20. Mancini GB, Baker S, Bergeron J et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian working group consensus conference. *Can J Cardiol* 2011;27:635-62.
21. Pastori D, Polimeni L, Baratta F et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015;47:4-11.
22. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589-600.
23. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;56:374-80.
24. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. U.S. Food & Drug Administration, 2012. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm> (22. okt 2018).
25. Mancini GB, Baker S, Bergeron J et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group update (2016). *Can J Cardiol* 2016;32:S35-S65.
26. Kaplan DE, Serper MA, Mehta R et al, VOCAL Study Group. Effects of hypercholesterolemia and statin exposure on survival in a large national cohort of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;156:1693-706
27. Bang UC, Benfield T, Bendtsen F. Reduced risk of decompensation and death associated with use of statins in patients with alcoholic cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:673-80.
28. Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH et al. Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale. *Circulation* 2009;119:2051-7.