

Timo Strandberg

Statiinit ja maksa – onko huolta?

Vuodesta 1988 kliinisessä käytössä olleet statiinit estävät maksan kolesterolisynteesiä, pienentävät plasman LDL-kolesterolipitoisuutta ja vähentävät näin merkittävästi valtimotautiriskiä. Maksaspesifisyydestään huolimatta statiinit ovat osoittautuneet huomattavan turvallisiksi myös maksan osalta. Statiinihoitoon liittyvä mahdollinen plasman maksaentsyymipitoisuuksien vähäinen suureneminen on ollut tiedossa alusta lähtien, ja se on yleensä kliinisesti merkityksetön eikä edellytä hoidosta luopumista. Rutiinimaista maksaentsyymipitoisuuksien seurantaa ei tarvita. Statiinihoidosta on osoitettu hyötyä rasvamaksapotilaalle, ja havainnoivien tutkimusten perusteella statiinihoitoon saattaa liittyä pienempi maksaan ja sappiteihin liittyvän syövän riski.

Japanilainen biokemisti Akira Endo eristi vuonna 1973 homesienestä ensimmäisen statiinin, mevastatiinin, joka esti kolesterolisynteesiä varhaisessa vaiheessa säätelevää hydroksimetyylylglutaryyli (HMG) -koentsyymi A:ta (1). Vuonna 1987 ja Suomessa vuotta myöhemmin seuraava statiini, lovastatiini, tuli kliiniseen käyttöön. Vuonna 1994 pohjoismainen 4S-tutkimus osoitti simvastatiinin vähentävän sepelvaltimotautipotilaiden kokonaiskuolleisuutta (2). Sen jälkeiset useat satunnaistetut ja alkuvaiheessa lumekontrolloidut tutkimukset ovat selkeästi vahvistaneet eri statiinien hyödyt ateroskleroottisten valtimotautitapahtumien estossa kaikissa merkittävässä alaryhmissä niin primaari- kuin sekundaaripreventionkin osalta (3–5).

Nykyisin käytössä on seitsemän statiinia: lovastatiini, pravastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, rosuvastatiini ja pitavastatiini (ei rekisteröity Suomessa). Näistä atorvastatiini ja rosuvastatiini ovat vaikutuksiltaan tehokkaimpia ja sekundaaripreventiossa ensisijaisesti käytössä (6). Statiinien pääasiallinen vaikutuskohde on maksa, jonka kolesterolisynteesin estyminen johtaa lisääntyneen LDL-reseptoriaktiivisuuden kautta plasman LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen ja vähentää valtimotautiriskiä. Mitä suurempi ja pitkäkestoisempi LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen on, sitä enemmän valtimotautiriski pienenee (3,6).

Valtimohyödyistä huolimatta – maksan ollessa kohde-elimänä – alusta asti on herännyt kysymyksiä statiinien maksaturvallisuudesta (7).

Statiinien yleinen turvallisuus

Maailmassa statiinien käyttäjät lasketaan sadoissa miljoonissa, joten kliinisten tutkimusten jälkeistä käyttökokemusta on kertynyt runsaasti ja on epätodennäköistä, että oleellisia uusia turvallisuuteen liittyviä asioita enää ilmaantuisi. Käytetyillä annoksilla statiinit voidaan katsoa erittäin turvallisiksi (6,8–10). Ainoa poik-

Ydinasiat

- » Kolmenkymmenen vuoden kokemus on osoittanut statiinien yleisen turvallisuuden myös maksan kannalta.
- » Rutiinimaista aminotransferaasiarvojen seurantaa ei tarvita, eikä vähäinen entsyymipitoisuuksien suureneminen estä statiinihoitoa.
- » Aminotransferaasiarvojen merkittävän suurenemisen syy on selvitettävä, eikä se välttämättä ole statiinihoito.
- » Statiinista on hyötyä rasvamaksapotilaille, ja se saattaa myös pienentää maksaan liittyvien syöpien riskiä.

TAULUKKO 1. Yhdysvaltalaisen DILIN-monikeskusconsortion reseptilääkkeisiin liittyvien odottamattomien (idiosynkraattisten) maksavaurioiden kriteerit (19).

Hoidon aikainen plasman ASAT- tai ALAT-arvo vähintään viisi kertaa yli normaaliarvon (tai lähtövaiheen arvon)
Plasman AFOS-arvo vähintään kaksi kertaa yli normaaliarvon (tai lähtövaiheen arvon) kahdesti mitattuna
Suurentunut ASAT-, ALAT- tai AFOS-arvo sekä muuten selittämätön plasman bilirubiinipitoisuuden suureneminen
Vähintään kolmesta maksasairauksien erikoislääkäristä koostunut ryhmä arvioi kertyneet tapaukset viisiportaisella asteikolla (yhteys lääkkeeseen: 1 = varma – 5 = epätodennäköinen)
Tapauksen vaikeusaste määriteltiin:
Lievä: ei ikterusta
Keskivaikea: bilirubiinipitoisuus $\geq 43 \mu\text{mol/l}$
Keskivaikea + sairaalahoito
Vaikea: keskivaikea + INR-arvo $\geq 1,5$
Vaikea + kuolema tai maksansiirto kuuden kuukauden kuluessa alusta

AFOS = alkalinen fosfataasi; ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi

keus on ollut serivastatiini, joka on poistettu käytöstä muihin statiineihin verrattuna selvästi yleisempien lihashaittojen takia (11). Ne liittyivät muun muassa yhteisvaikutuksiin fibraattien kanssa. Poikkeuksellisen suureen pitoisuuteen plasmassa johtavat lääkeaineiden yhteisvaikutukset lienevätkin kliinisesti merkittävin turvallisuusriski (6).

Jo alusta lähtien kliinisissä tutkimuksissa statiinien todettiin voivan aiheuttaa plasman maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista ja lihasoireita. Merkittävät lihasoireet kuten raskaslihaskipu tai autoimmuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia ovat kuitenkin erittäin harvinaisia (10). Lievempiä lihasoireita on sattunnaistettujen tutkimusten perusteella arvioitu esiintyvän muutamalla prosentilla, valtaosa potilaiden kokemista lihasoireista eivät kuitenkaan johdu statiinista vaan noseboilmioista (12). Vaikka suurimmalla osalla hoito sujuu ongelmitta, etenkin simvastatiinin lihashaittariskiä voi kuitenkin lisätä *SLCO1B1*-geenin koodaaman statiinia maksaan kuljettavan proteiinin geneettinen vaihtelu, joka johtaa suurempaan lääkepitoisuuteen plasmassa (13). Maksavaurioriskin arvioinnissa se ei kuitenkaan auta.

JUPITER-tutkimuksen jälkeen on kiinnitetty huomiota statiinien käyttäjien mahdolliseen diabetesriskiin (14). Se voi olla suurentunut niillä, joilla on muutenkin suurempi alttius diabetekseen, mikä korostaa statiinien käyttäjien ruokavalion ja painonhallinnan merkitystä. ”Statiinidiabeteksen” syy on todennäköisesti monitekijäinen ja lopullinen kliininen merki-

tys epäselvä, mutta myös diabetesta sairastavat hyötyvät statiinihoidosta (5). Useita lähinnä idiosynkraattisiksi (epätypillinen, ennustamaton) tulkittavia haittoja on raportoitu, mutta syy-yhteys on epävarma, ja kokonaisuutena niiden merkitys on hyvin vähäinen suureen käyttäjäjoukkoon suhteutettuna (3,4,7).

Statiinien maksahaitat

Statiinihoitoon liittyvä maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen selittyy statiinien maksaspesifisyydellä. Plasman aminotransferaasipitoisuuksien suurenemista, tavallisimmin vähäistä tai kohtalaista alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -pitoisuuden suurenmista, esiintyy noin 0,5–2,0 %:lla statiinien käyttäjistä (6). Tämä on yleensä oireetonta. Koska lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota (drug-induced liver injury, DILI) tulee epäillä, kun potilaalla todetaan epäselvästä syystä suurentuneet maksa-arvot, muun muassa Dyslipidemian Käypä hoito -suosituksessa suositeltiin pitkään maksaentsyymien mittaamista hoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti hoidon aikana (15,16). Säännöllinen seuranta katsotaan nykyään tarpeettomaksi, koska statiineja ei ole pidetty erityisen maksatoksisina lääkkeinä, ja mittauksista tuskin on hyötyä harvinaisen, odottamattoman tapauksen ennustamisessa. Yhdysvaltain lääkevirasto FDA poisti jo vuonna 2012 suosituksen maksaentsyymien rutiinimaisesta tutkimisesta statiinihoidon yhteydessä.

TAULUKKO 2. Statiinihoidon vaikutukset maksan ja sappiteiden alueen syöpiin havainnoivista tutkimuksista tehdyissä meta-analyyseissa (29–32).

Syöpälaji	Vakioitu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Tutkimukset
Hepatosellulaarinen karsinooma	0,59 (0,39–0,89); alle 65-vuotiailla 0,59 (0,46–0,77)	Viisi tutkimusta potilaista, joilla rasva-maksatauti
Kaikki sappiteiden karsinomat	0,67 (0,51–0,87)	Kolme kohortti- ja viisi tapaus-verrokki-tutkimusta
Sappirakon karsinooma	0,78 (0,68–0,90)	–
Kolangiokarsinooma	0,60 (0,38–0,94)	–
Ampulla Vaterin karsinooma	0,96 (0,66–1,41)	Yksi tutkimus

Maksaentsyymimittaus voi joskus liittyä potilaan tilan kokonaisarvioon (rasvamaksatauti) statiinihoitoa aloitettaessa. Jos suuria maksaentsyymipitoisuuksia (3–5 kertaa yli viitearvon ylärajan) syystä tai toisesta todetaan hoidon aikana, on myös huomioitava muut mahdolliset syyt kuin statiinihoito. Statiinin aiheuttama lihasvauriokin voi suurentaa aminotransferaasipitoisuuksia (17).

Statiineja esiintyy eri maissa viranomaisille ilmoitetuissa maksahaitoissa, mutta absoluuttiset luvut ovat käyttäjämäärään nähden hyvin pieniä eikä varmuutta todellisesta syyhteydestä aina ole (15,18). Jopa noin puoleen kaikista lääkkeistä on yhdistetty maksavaurion riski! Yhdysvaltalainen DILI Network (DILI-N) -monikeskuskonsortio on selvittänyt reseptilääkkeisiin liittyviä idiosynkraattisia maksavaurioita vuodesta 2004 (19). **TAULUKOSSA 1** lueteltujen kriteerien perusteella maksavaurion ilmaantuvuus eri statiineja käytettäessä on arvioitu hyvin vähäiseksi eli 1:10 000–50 000 reseptiä (19). Vaurio korjautuu yleensä statiinin lopetuksen jälkeen, joskin muutamia kuolemantapauksia ja maksansiirtoon johtaneita vaurioita on raportoitu (18).

Suomessa statiineja ei ollut niiden kymmenen yleisimmän lääkkeen joukossa, jotka oli Fimean haittavaikutusrekisterissä vuosina 2012–2021 liitetty maksahaittaan (15). Vaikka kliinisten tutkimusten todistusarvo harvinaisista haitoista on rajallinen, statiinien aiheuttamia merkittäviä maksahaittoja ei niissä ole tullut esiin. Pravastatiinitutkimuksista tehdyssä yhteenvedossa vähintään kolminkertaisia maksaentsyymipitoisuuksien suurenemisia oli yhtä paljon lumelääke- ja statiiniryhmissä (20). On myös raportoitu, että potilaat, joiden maksa-

entsyymipitoisuudet ovat olleet lähtötilanteessa suurentuneita, hyötyivät jopa suuriannoksisesta statiinihoidosta enemmän kuin ne, joiden maksaentsyymiarvot olivat normaalit (21). Vaikka vuosikymmeniä kestäviä seurantoja statiinihoidon aiheuttamasta pysyvästä aminotransferaasipitoisuuksien suurenemisesta ei ole, kokonaisuutena statiinihoito näyttäytyy ennemminkin maksaa suojaavana.

Statiinit ja maksasairaudet

Havainnoivat ja osin myös satunnaistetut tutkimukset ovat yhä enemmän viitanneet siihen, että statiineista olisi hyötyä eräiden maksasairauksien ehkäisyssä ja hoidossa. Selvin näyttö alkaa olla metabolisen rasvamaksataudin (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) hoidossa. Usein ylipainoon ja metaboliseen oireyhtymään liittyvä rasvamaksatauti lieenee nykyisin yleisin krooninen maksasairaus maailmassa (22–24). Satunnaistetuissa tutkimuksissa statiinihoito on näillä potilailla vähentänyt taudin indikaattoreita kuten plasman lipidi- (triglyseridit, kolesteroli, LDL-kolesteroli) ja maksaentsyymipitoisuuksia (aminotransferaasit, alkalinen fosfataasi, glutamyyliaminiotransferaasi) (25,26). Myös maksan rasvoittuminen, tulehdus ja fibroosi sekä porttilaskimon hypertensio voivat lieventyä statiinihoidolla, ja havainnoivassa tutkimuksessa myös merkittävät kliiniset päätetapahtumat vähenivät (27).

Statiinihoidon kehityksen alkuvaiheessa esitetyt pelot pienten kolesterolipitoisuuksien ja statiinien karsinogeenisuudesta ovat osoittautuneet virheellisiksi, ja nykykäsityksen mukaisesti vaikutus on yleisesti neutraali, joidenkin

TAULUKKO 3. Mahdollisia mekanismeja, joilla statiinit voivat estää maksan ja sappiteiden syöpiä (27).

HMG-CoA-reduktaasin estäminen
– Estää paitsi kolesterolisynteesiä myös solukasvua säätelevien ubikinonin ja prenyyliyhien muodostumista → solujen kasvun ja proliferaation esto
Tulehdusta lievittävä vaikutus usealla mekanismilla
Oksidatiivisen stressin väheneminen
Kasvaimelle tarpeellisten uudissuonten muodostumisen esto
Muutokset sappihappojen ja kolesterolin erityksessä sappinesteeseen
NFκB-aktivaation esto
Autofagian säätely
Hallittuun solukuolemaan liittyvien mekanismien aktivointi
Kasvaimen mikroympäristön häirintä

syöpämuotojen osalta mahdollisesti suotuisa (28). Erityisen mielenkiintoinen on kysymys siitä, vaikuttaisiko statiinihoito maksan primaaristen karsinoomien ehkäisyssä. Havainnoivista tutkimuksista tehtyjen meta-analyysien mukaan statiinihoitoon on liittynyt tilastollisesti merkitsevä, 20–40 % pienempi riski sairastua näihin syöpiin (**TAULUKKO 2**) (29–32). Tältä osin rasva- tai vesiliukoisten statiinien välillä ei ole näyttänyt olevan eroa. Maksasyöpäriski on pienentynyt etenkin potilailla, joilla on rasvamaksatauti ja sen myötä suurempi syöpäriski (32).

Samanaikainen asetyylisalisyylihappo-, tulehduskipulääke- tai metformiinihoito on saatanut heikentää havaittuja yhteyksiä, jotka kuitenkin säilyivät merkitsevinä. Tulokset on saatu havainnoivista tutkimuksista, jotka eivät suoraan todista syy-yhteyttä. Ne ovat kuitenkin samansuuntaisia ja biologisesti mielekkäitä, kun otetaan huomioon statiinien vaikutusmekanismi ja pääasiallinen kohde-elin. Mahdollisia mekanismeja on esitetty **TAULUKOSSA 3** (27). Riit-

tävän pitkän satunnaistetun ja kontrolloidun tutkimuksen järjestäminen syövältä suojaavan vaikutuksen varmistamiseksi on vaikeaa, ellei mahdotonta, kun huomioidaan statiinien runsas käyttö ja lumelääkkeen käyttöön liittyvät eettiset näkökohdat.

Lopuksi

Paitsi kliinisesti merkityksetöntä plasman aminotransferaasipitoisuuksien suurenemista, statiinihoitoon voi liittyä hyvin harvinaisena idiosynkraattisena tapahtumana merkittävämpi maksahaitta. Koska tällainen odottamaton ilmiö saattaa ilmaantua milloin tahansa seurantakäyntien välillä, rutiinimittauksista ei ole hyötyä eikä niitä kannata tehdä. Ilman erityistä aihetta tehtyjen maksaentsyymimittauksien suurin vaara onkin se, että saatetaan turhaan pidättäytyä tai keskeyttää potilaalle tarpeellinen statiinihoito maksa-arvojen vähäisen suurenemisen takia. Paitsi todistettua näyttöä statiinihoidon valtimotauteja estävästä vaikutuksesta on myös yhä enemmän näyttöä statiinien hyödyistä rasvamaksapotilaille ja mahdollisesti jopa maksaan liittyvien syöpien ehkäisyssä. On toki muistettava, että statiinia käyttävä henkilö voi saada maksasairauden tai -vaurion aivan muusta syystä, ja tällöin asianmukaiset selvitykset ovat tarpeen (7). ■

TIMO STRANDBERG, LKT, emeritusprofessori
Helsingin ja Oulun yliopistot
HUS, sisätaudit ja kuntoutus

VASTUUTOIMITTAJA
Ville Sallinen

SIDONNAISUUDET
Timo Strandberg: Apuraha (Amgen, Novartis, Sankyo), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion, Nutricia, Valio, GSK), luottamustoimet (VTKL, Luustoliitto, puheenjohtaja)

KIRJALLISUUTTA

- Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. *Nat Med* 2008;14:1050–2.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 4S Investigators. *Lancet* 1994;344:1383–9.
- Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. CTTC (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration). *Lancet* 2015;385:1397–405.
- Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. CTTC (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration). *Lancet* 2019;393:407–15.
- Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. CTTC (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration). *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:306–19.
- Kulkarni S, Watts MM, Kostapanos M. Statins. *BMJ* 2024;384:e072584.
- Averbukh LD, Turshudzhyan A, Wu DC, ym. Statin-induced liver injury patterns: a clinical review. *J Clin Transl Hepatol* 2022;10:543–52.
- Collins R, Reith C, Emberson J, ym. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532–61.
- Mach F, Ray KK, Wiklund O, ym. 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.
- Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. CTTC (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration). *Lancet* 2022;400:832–45.
- Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J* 2004;147:956–65.
- Penson PE, Banach M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J* 2021;42:4787–8.
- Porkka K, Niemi M, Leppä E, ym. Genomilääketieteen sovelluksia sairauksien hoidossa. *Duodecim* 2017;133:782–90.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, ym. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207.
- Arkkila P, Nissinen M, Liukkonen V, ym. Lääkkeiden aiheuttamat maksavauriot. *Duodecim* 2023;139:271–9.
- Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärien Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022.
- Alander-Pekkarinen M. Kohtalokasta primaaripreventiota. *Duodecim* 2024;140:1750.
- Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int* 2017;37:173–8.
- Chen VL, Don C, Rockey DC, Björnsson ES, ym. Incidence of idiosyncratic drug-induced liver injury caused by prescription drugs. *Drug Saf* 2025;48:151–60.
- Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, ym. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2002;105:2341–6.
- Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman OM, ym. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013;168:3846–52.
- Nascimbeni F, Pellegrini E, Lugari S, ym. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: more friends than foes. *Atherosclerosis* 2019;284:66–74.
- Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020.
- Männistö V, Åberg F, Luukkonen P. Rasvamaksataudin muuttuva terminologia. *Duodecim* 2024;140:528–30.
- Dai W, Xu B, Li P, ym. Statins for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2023;30:e17–25.
- Zhou H, Toshiyoshi M, Zhao W, ym. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. *Medicine (Baltimore)* 2023;102:e33981.
- Zhou XD, Kim SU, Yip TC, ym. Long-term liver-related outcomes and liver stiffness progression of statin usage in steatotic liver disease. *Gut* 2024;73:1883–92.
- Pasha R, Bashir B, Omed D, ym. Impact of lipid-lowering therapy on cancer risk: a narrative review. *Clin Ther* 2024;46:411–9.
- Cheung KS, Yeung YWM, Wong WS, ym. Statins associate with lower risk of biliary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2023;12:557–68.
- Zhang X, Lou D, Fu R, ym. Association between statins types with incidence of liver cancer: an updated meta-analysis. *Curr Med Chem* 2024;31:762–75.
- Zamani SA, Graubard BI, Hyer M, ym. Use of cholesterol-lowering medications in relation to risk of primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink. *Cancer* 2024;130:3506–18.
- Zhang J, Fu S, Liu D, ym. Statin can reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023;35:353–8.