



ACIBADEM
MEHMET ALİ AYDINLAR
ÜNİVERSİTESİ



Karaciğer Hastalığında Statinler

Murat Saruç

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Gastroenteroloji Bilim Dalı

“ÇIKAR İLİŞKİSİ”- “CONFLICT OF INTEREST”

İlaçlarla ilgili bir sunum !

- Konu ile ilişkili hiçbir çıkar ilişkim yok
- Her hangi bir ilaç şirketinin danışmanı değilim ve hiçbir zaman, hiçbir nedenle ücret almadım.
- İlaç şirketlerine ücret veya başka bir çıkar için hizmet vermedim.
- İlaç şirketleriyle ortak bilimsel çalışmam yok.

Sunum Planı

1. Statinler ve karaciğer toksisitesi

- Ne tür bir toksisite
- KC enzim takibi

2. Karaciğer hastalıklarında statinler

- HCV
- HBV
- PBC
- NASH
- Karaciğer Sirozu
- HCC
- KC tx

Hepatoloji kliniklerinin en sık problemlerinden

- KC enzimi yüksek NASH hastasına statinlerin başlanabilmesi için konsültasyon istemi

Hepatoloji Polikliniğine;
Sayın Meslektaşım ,
Karaciğer enzim yüksekliği bulunan hastaya
kolesterol yüksekliği için statin başlanacaktır,
uygunluğu açısından değerlendirmeniz rica
olunur.

Saygılarımla

Prof.Dr.
Kardiyoloji Uzmanı

- 48 y da E obez DM(+) **NASH(+)**
- **ALT:120** Viral seroloji (-), Total kolesterol 260, LDL:170 Ailede KAH,
- Sigara(+)
- **Statin verir misiniz?**



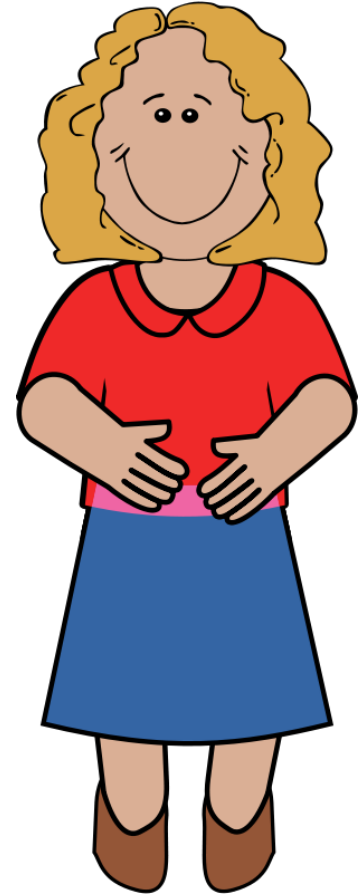
- 48 y da E obez DM(+) NASH(+)
- ALT:120 Viral seroloji (-), Total kolesterol 260, LDL:170 Ailede KAH,
- **Total bilirubin: 2.5 mg/dl**
- Sigara(+)
- **Statin verir misiniz?**



- 38 y da K, HCV (+)
- ALT:90
- Siroz yok,
- Kolesterol yüksek
- **Statin verir misiniz?**



- 55 y da K, HBV (+)
 - ALT:60 AST:90
 - Siroz var,
 - Kolesterol yüksek
-
- **Statin verir misiniz?**



Statinler

- Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin %10-20 si statin kullanıyor
- LDL 40 mg/dl azalma CV mort. %20 – tüm nedenli mort. %10 düşer
- Statinler KC enzimlerini %10 hastada yükseltir
- >x3 sadece %1
- ALT yüksekliği NAFLD ve HCV infeksiyonun da olmuyor.

Niye statinlerin KC hasarından korkulur?

- Mekanizma
 - KC de kolesterol sentezini inhibe eder.
- Metabolizma
 - Sitokrom p450 sistemi
 - Transaminaz yüksekliği yapan bir “sınıf etkisi” (class effect)

D. Pastori et al. / Digestive and Liver Disease 47 (2015) 4–11

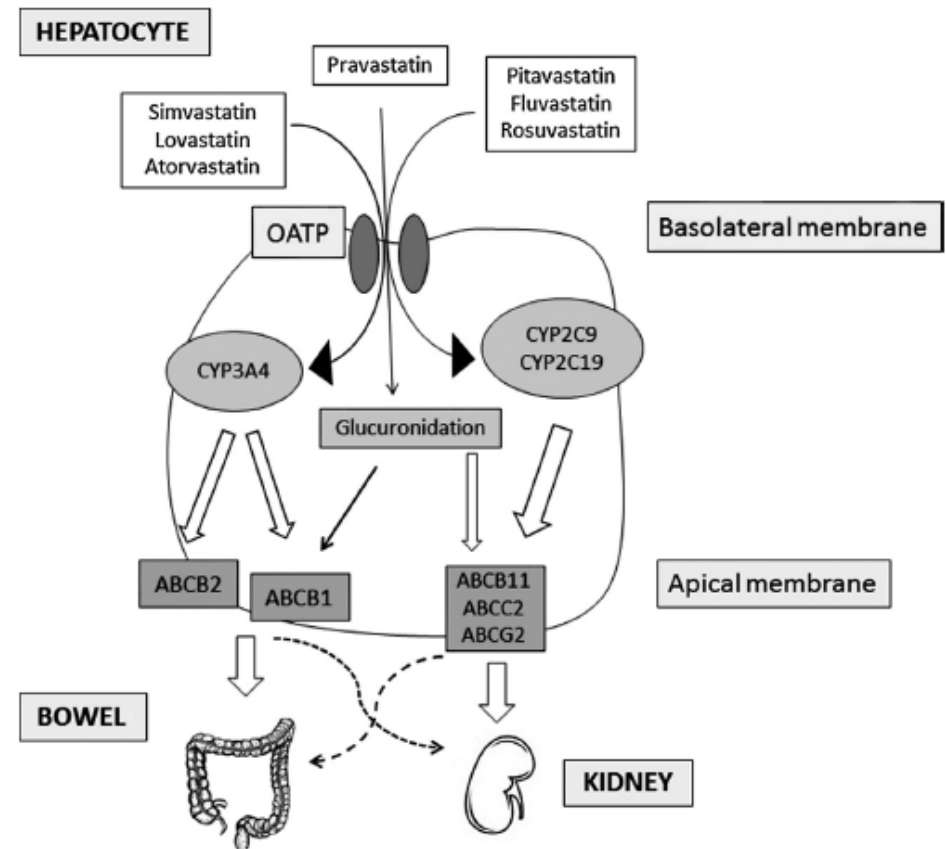


Fig. 1. Hepatic metabolism and clearance of statins. OATP: organic anion transporting polypeptides.

Metabolizma

Not by CYP450 sistem,	CYP2C9	CYP3A4
Pravastatin	Fluvastatin	Lovastatin
	Rosuvastatin (minimal)	Simvastatin
	Pitavastatin (minimal)	Atorvastatin

Statinlerin KC enzimleri üzerine sınıf etkisi

- Statinler ilk 3 ayda ALT>AST şeklinde artar.
- Sürekli >3x ULN hastaların <%1
- **Transaminaz yüksekliği histopatolojik değişimle ilişkili değil**
- Hy's kanunu: Bil<2xULN ise ilaç toksisitesi olası değil

DILI

- Hepatotoksik rx :
 - Doz bağımlı
 - Öngörülebilir
 - Örnek: Asetaminofen-
- İdiosinkratic rxn:
 - Doz bağımsız
 - Öngörülemmez
 - Örnek: Penisilin

Statinler >>İdiosinkrazi?

- Raussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)
- Skorlama sistemi
- İnterobserver variabilite yüksek
- PPV düşük (statin için KC hasarı ile 100 kez ilişki var derse 99 kez yanlış)
 - (Bu oran mahkemede hakim tarafından bize uygulansın ister miyiz?)
- Ürün etiketi KC hasarı uyarısı 2 puan
 - 2 puan düşünce “highly probable” >>”probable”
- Statin üzerindeki uyarı eski ve kanıtsız
- Statin> idiosinkrazi:1/100.000 ile 1/1.000.000

Bradley SM, Soine LA, Caldwell JH, Goldberg SL. Screening stress myocardial perfusion imaging and eligibility for liver transplantation. Am J Cardiol 2010;105:1010-1013

- İdiosinkrazide ALT moniterizasyonu işe yaramaz
- NSAID da ALT moniterizasyonu gibi
- ALT moniterizasyonu gerekli değil
- **Semptom takibi ile karar** (bulantı, halsizlik, karın ağrısı)

- KC hastası ilaç toksisitesine daha duyarlıdır?

Dr. Zimmerman, the late doyen of drug-induced liver injury, reminded us: "A stubborn misconception regarding susceptibility to hepatic injury has been the view that patients with preexisting liver disease are more likely than others to experience hepatic injury on exposure to drugs that cause liver damage" [9].

- Statin %33 major CVS olaylarından korur
- Statin 1/100.000 ile 1/1.000.000 KC hasarı olası ise
- KC hast korkusu ile %10-30 statini kesiyor
- KC tx listesinden %7-29 KAH nedeniyle çıkartılıyor! ! !

- **NAFLD: x7 kardiyak ölüm>KC hast ölüm**
- Statin grubu ALT normalleşmesi daha fazla
- Verilmeyen grupta ALT yükselmiş
- HCV hastalarında da statin KC enz i düzeltmiş

Bader T. Liver tests are irrelevant when prescribing statins. *Lancet* 2010;376:1882–1883.

Athymos VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916–1922.

Büyük Resim

- Genel popülasyonda 1/130.000 hepatotoksik rxn
- 1/100.000 statin kullananlarda
- 2-50/100.000 NSAID kullananlarda
- KC tx gereksinimi
- 1/200.000.000 (1990-2002 arasında 1 hasta statin nedenli tx)
- 6/372.000.000 NSAID için

Statins in patients with baseline elevated LFT's

- Gastroenterology May 2004- Indiana University School of Medicine
 - 3 cohorts
 - Cohort 1- Elevated LFT's (40/35)
 - Cohort 2- Normal LFT's on statin therapy
 - Cohort 3- Elevated LFT's on statin therapy (2245)
 - All followed for first 6 months of therapy
 - Mild elevation of LFT's (ALT < 3x normal/baseline)
 - Severe elevation of LFT's (ALT > 3x normal/baseline or TBili > 3x normal)
 - Cohort 1: 1.5% severe
 - Cohort 2: 0.2% severe
 - Cohort 3: 0.4% severe (No statin therapy!)
 - Conclusion: Patients with baseline elevations of LFT's do not have increased LFT's on statin therapy compared to those not on statin therapy

ALT DEĞİŞMEMİŞ

Statins in patients with baseline elevated LFT's

- Am J Med Sci- Indiana- Lovastatin

- 3 Cohorts

- Cohort 1- Elevated LFT's on Lovastatin (620)
- Cohort 2- Baseline normal LFT's on Lovastatin (620)
- Cohort 3- Elevated LFT's on other statins (2644)

- **12 month** follow up
- Significant improvement in ALT/AST and aminases **>5 x** ULN/b

ALT DÜZELMİŞ

• Cohort 1- mild 11%, severe 0% (baseline ALT 46)
• Cohort 2- mild 3.0%, severe 0.3% (baseline ALT 18)
• Cohort 3- mild 11%, severe 5.5% (baseline ALT 56)

Conclusion: Patients with baseline elevations of LFT's **IMPROVE** LFT's on statin therapy compared to those not on statin therapy

28 Şubat 2012

- FDA revizyonu
- *Statin başlanması sonrası ALT izlemi gerekli değil.*
- Akut KC hastalığı oluşursa statin, etyoloji saptanıncaya kadar durdurulmalı
- Hastalara semptomlar anlatılmalı (INH gibi)
- Kas hasarı yan etkisi: daha sık AST, ALT yüksekliği nedeni

Ama ! !

- **FDA hala etikette öneriyor !**
 - KC testleri statin başlanmadan önce bakılmalı
 - Aktif KC hastalığı (?) olanlara verilmemeli !
 - ***Statinler kronik KC hastalığı olanlara verilebilir.***
 - Dekompanze KC hastalarında tartışma var (anlaşılabilir – data yok).

- 30.000 statin kullanan hasta
- %76 KC enzim takipli
- %2 ALT 3-10 x ULN
- %3, n=62 hasta ALT>10 ULN
 - %74 n=46 statin ilişkisiz
 - 16 hasta kaldı
 - 4'ü siklosporin, 1'i eritromisin, 1'i diltiazem, 1'i indinavir, 1', fluoxetin, 1'i simetidin, 1'i verapamil
 - 2'si KKY
 - Rechallenge sonrası sadece 1'inde ALT yükselmesi var

- “Statinlerin KC hasarı hakkında doktorları ve hastaları korkutmak insan yaşam kaybı ile sonuçlanabilen sonuçlar doğurur”
- KC hastası ve KVH riski yüksek olanlarda “statin” den daha fazla yaşam uzatıcı etkili bir tedavi yok...

Rutin KC enzimi takibinin yararı yok

- İrreversible KC hasarı nadir
- Rutin takip idiosinkratik rxn'u kaçırır
- Rutin KCFT takibi artık FDA tarafından önerilmiyor
- FDA öneri değişikliği sonrası güvenlik sorunu olmadı.

Yüksek transaminaza yaklaşımı

Box 3

Evaluation of elevated transaminases

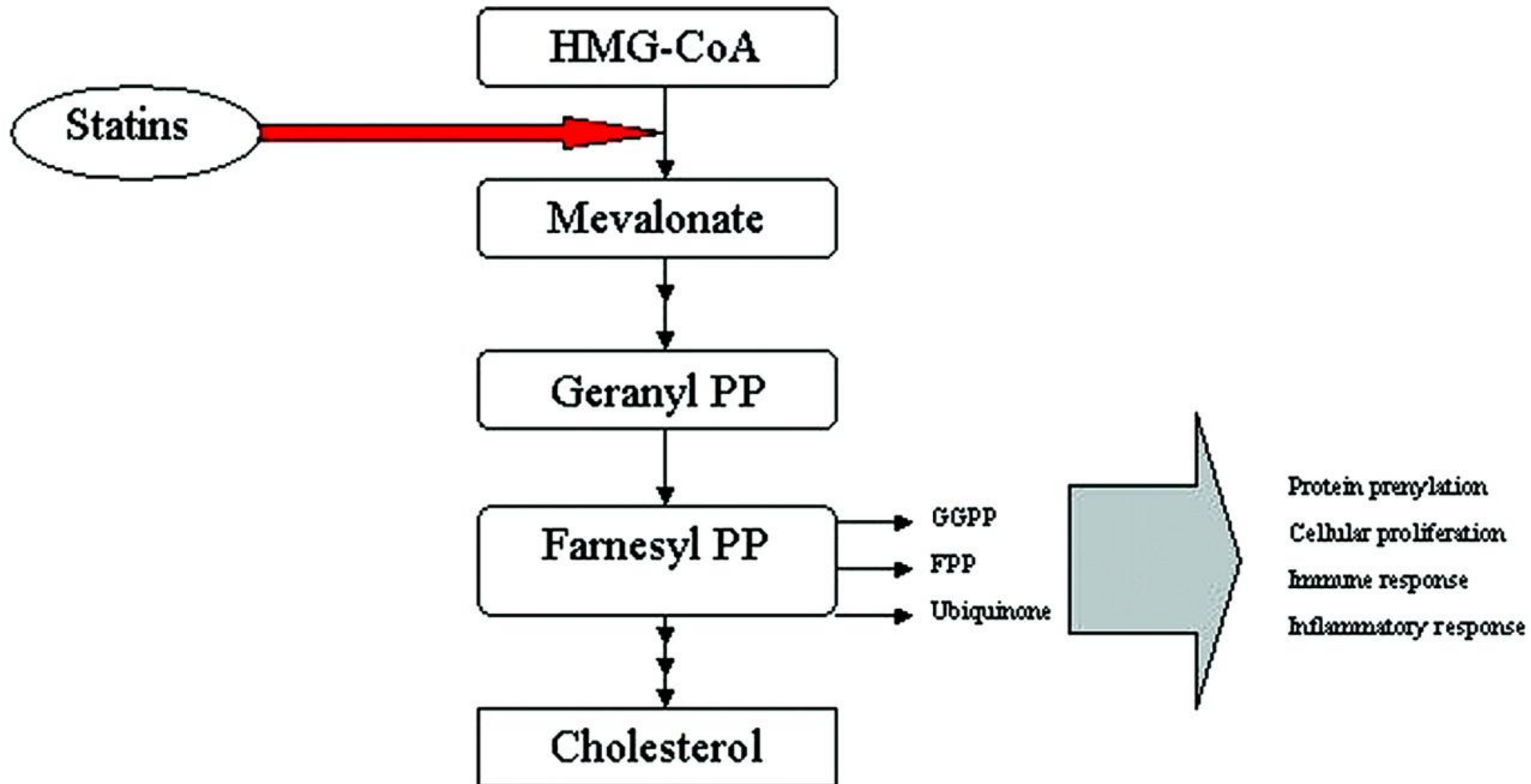
ALT/AST > ULN but $\leq 3 \times$ ULN

- Total bilirubin normal, CK normal → likely NAFLD, OK to start or not hold statin
- Old indirect bilirubin elevation, CK normal → Gilbert's + likely NAFLD, OK to start or not hold statin
- New indirect or direct bilirubin elevation → stop or hold statin while evaluating^a

ALT/AST > $3 \times$ ULN

- Stop or hold statin while evaluating^a

Statinler ve Spesifik KC Hastalıkları

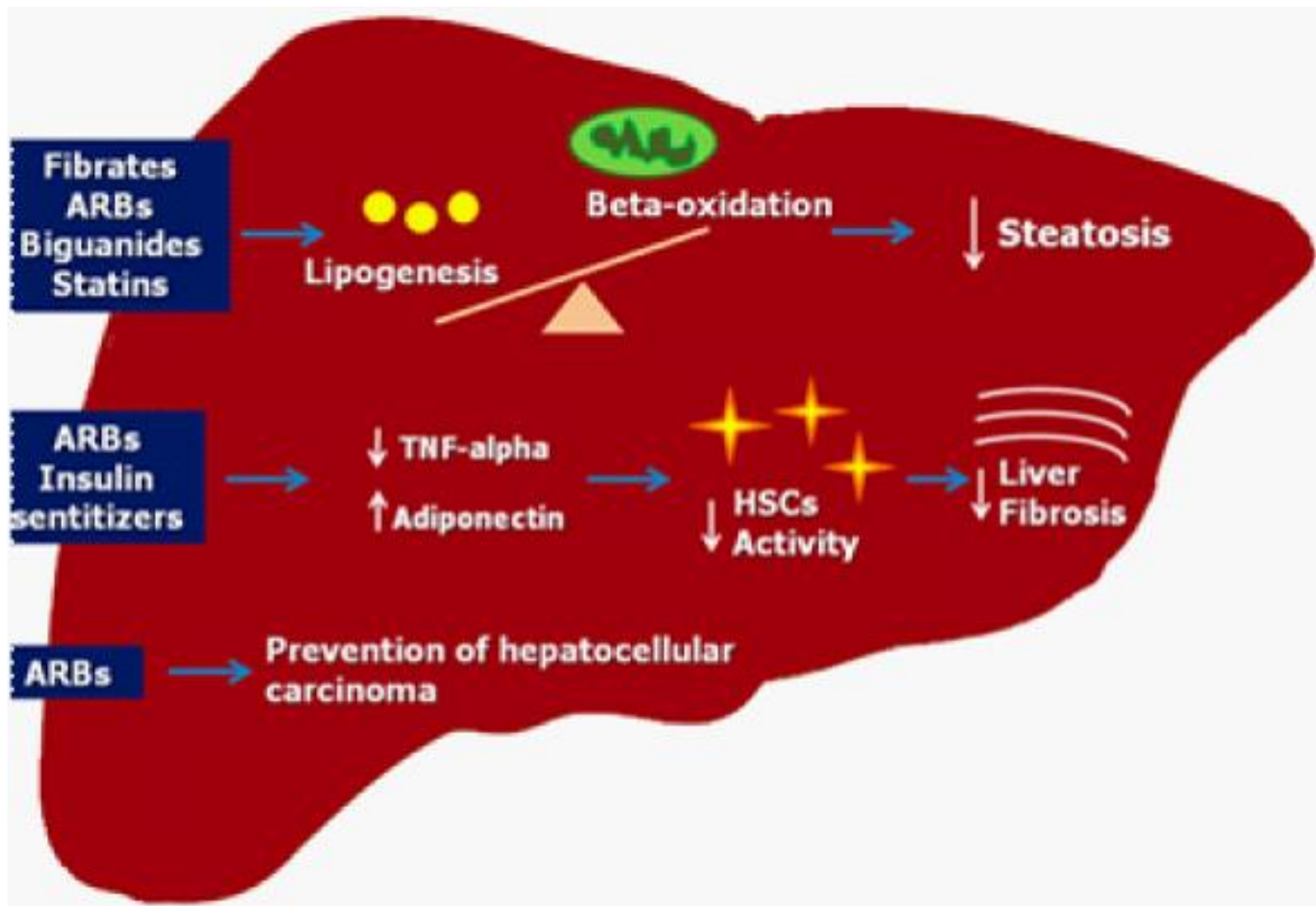


Statinler ve Spesifik KC Hastalıkları

Liver Disease	Statin Effects
Hepatitis C	Less severe liver enzyme elevations ¹⁸ Greater decline in transaminases ¹⁹ Improved HCV virologic response ²⁰
NAFLD/NASH	Pilot studies in atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin Reduced transaminases ^{21–26} Improved steatosis/necroinflammation ^{22–24,26} Other studies have shown no difference in transaminases or steatosis with statins ^{27,28}
Primary biliary cirrhosis	Simvastatin and atorvastatin had no significant liver adverse effects ^{29–31} Statins with ezetemibe over 3-y of follow-up had no significant ALT changes ³²
Autoimmune hepatitis	No problems per safety task force as long as there is no synthetic dysfunction ³ Reports of statin-induced autoimmune hepatitis are likely idiosyncratic
Liver transplantation	Immunosuppressive therapy can worsen lipid abnormalities ^{33,34} CYP3A4 interactions are of concern with immunosuppressives, hence, pravastatin, pitavastatin, rosuvastatin or fluvastatin may be better choices ^{35,36}

NASH ve Statinler

- **Can J Gastroenterol 2013**
- Atorvastatin vs Urso
- NASH hastaları
- 6 ay izlem
- Atorvastatin grubunda KCFT normalizasyonu daha fazla



Statins for the Treatment of Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Metabolic Syndrome

Statins may be confidently used to reduce LDL-cholesterol and prevent cardiovascular risk, with no benefits or harm on liver disease. Similarly *n*-3 polyunsaturated fatty acids reduce both plasma and liver lipids, but there are no data to support their use specifically for NASH (**B1**)

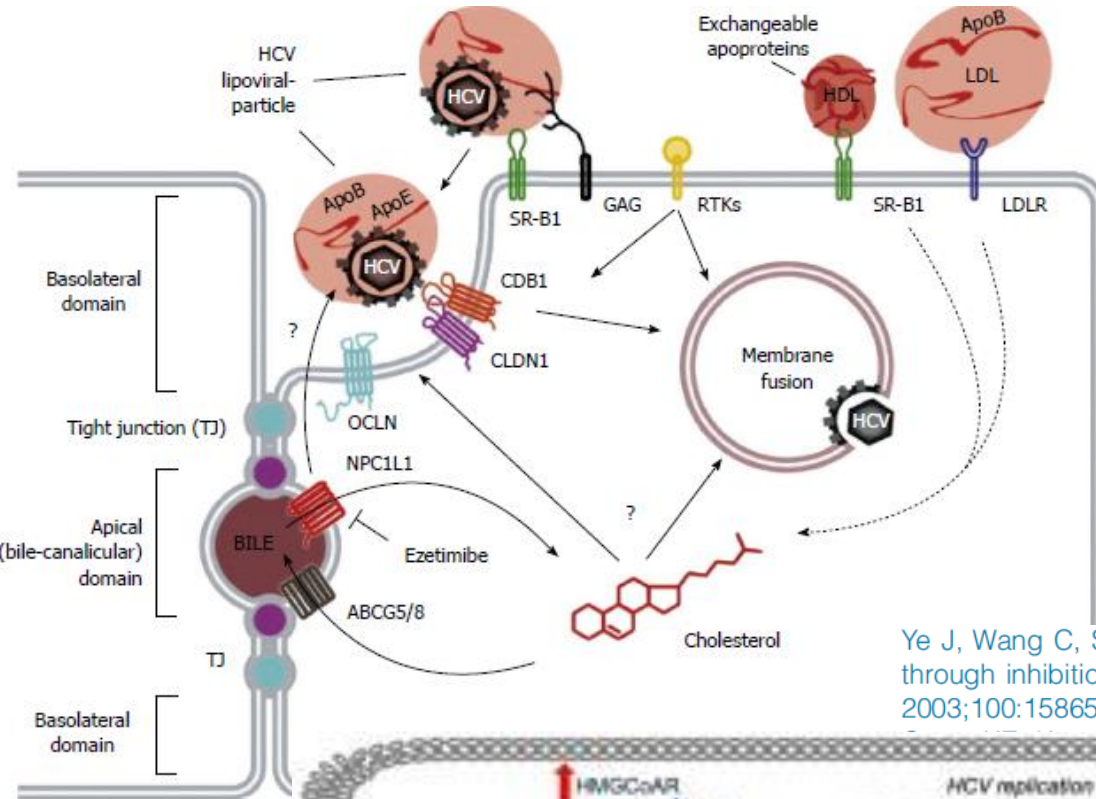
- HCV de statin ALT düzelmesi var
- HBV de statin ALT değişikliği yok
- Bu hastalarda KC toksisitesi yok.

Madhoun MF, Bader T. Statins improve ALT values in chronic hepatitis C patients with abnormal values. Dig Dis Sci 2010;55:870-871.
Henderson LM, Patel S, Giordano TP, Green L, El-Serag HB. Statin therapy and serum transaminases among a cohort of HCV-infected veterans. Dig Dis Sci 2009;190-195.

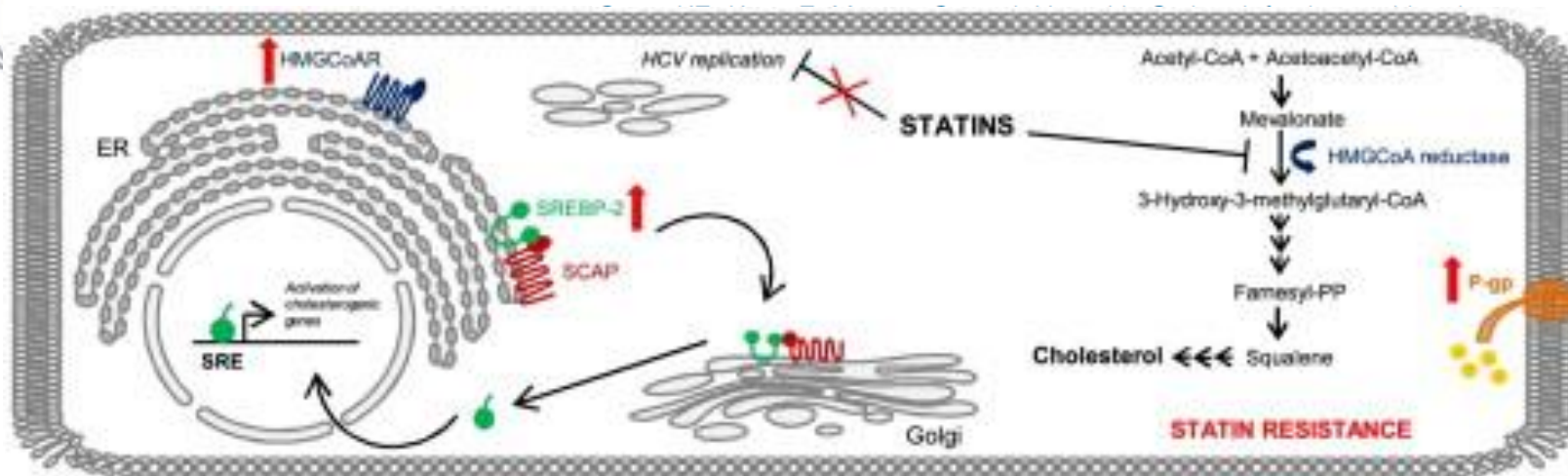
LDLR ve apolipoprotein E
aracılığı ile hücreye girer.

Replikasyonu için kolesterol
sentezine ihtiyacı var

Asembli için Kolesterol
mekanizması önemli



Ye J, Wang C, Sumpter R, et al. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of hos protein geranylgeranylation. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:15865-70.



PBC ve Statinler

There are few studies of lipid-lowering medications in PBC. Statins could be useful in slowing PBC disease progression through antiinflammatory properties, but there is no clear evidence that this occurs. Those studies that have been conducted include

Stanca CM, Bach N, Allina J, et al. Atorvastatin does not improve liver biochemistries or Mayo Risk Score in Primary Biliary Cirrhosis. Dig Dis Sci 2008;53:1988–93.

Rajab MA, Kaplan MM. Statins in Primary Biliary Cirrhosis: are they safe? Dig Dis Sci 2010;55:2086–8.

Portal HT -Statin

- 60 sirotik portal HT (+)
- 40 mg Simvastatin veya plasebo 30 gün
- Statin portal HT u azaltmış
- Propranolol a additif etki
- KC enzimleri statin grubunda daha iyi

HCC ve Statinler

- Antitümör
- Antiproliferatif
- Apoptotik
- Antifibrotik
- Hücre siklusu

Statins vs HCC

- Retrospective, case-controlled study
- VA database >1,400,000 veterans
- 14,021 HVC positive
 - 34% on statins
- HCC diagnosed in 409
- After controlling for age, genotype, statin use was associated with a significant reduction in risk for HCC



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1105

World J Hepatol 2015 May 18; 7(8): 1105-1111
ISSN 1948-5182 (online)

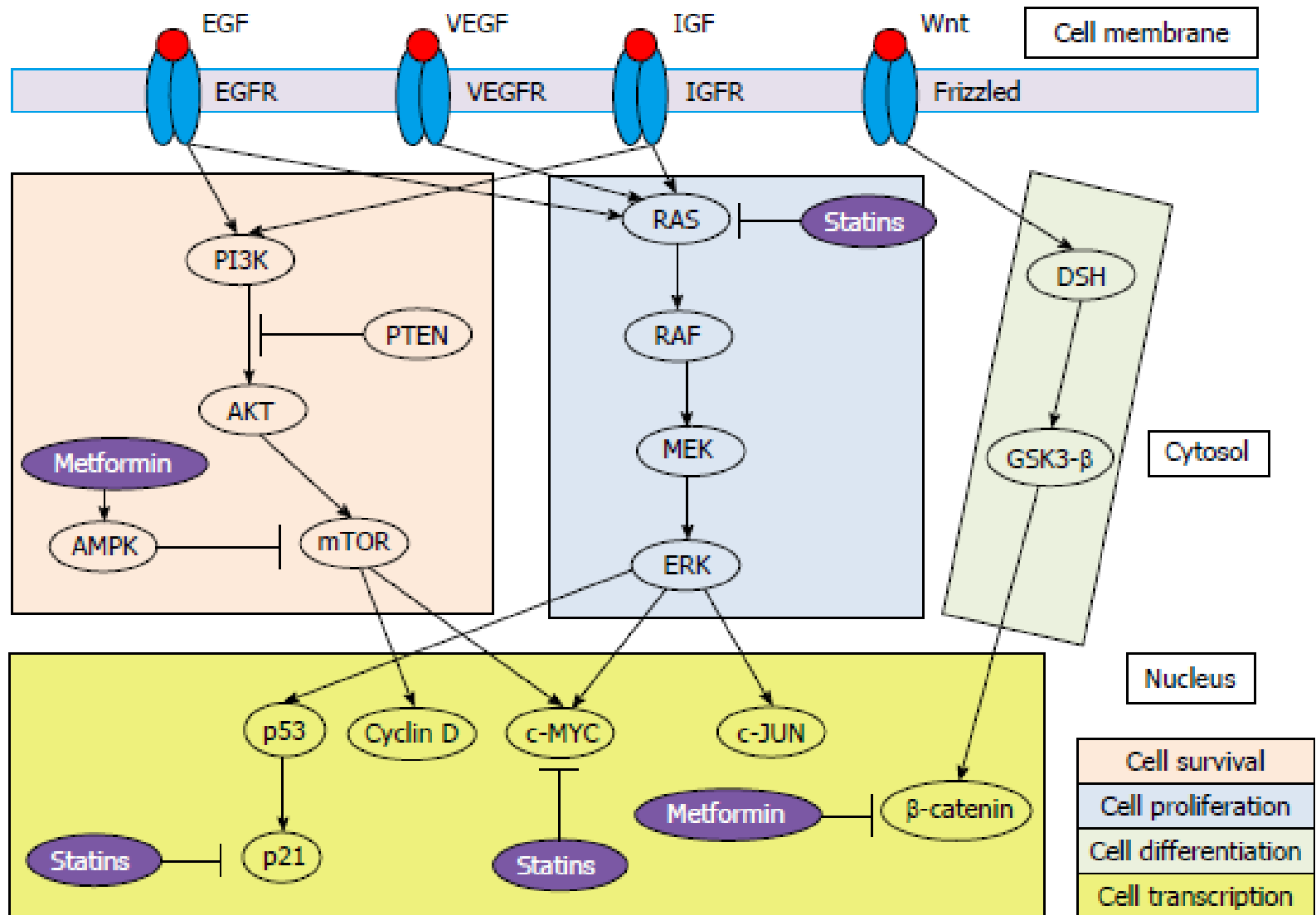
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

MINIREVIEWS

Prevention of hepatocellular carcinoma by correction of metabolic abnormalities: Role of statins and metformin

Javier Ampuero, Manuel Romero-Gomez

Statinlerin ve Metforminin antitumor etkisi



KC tx ve statinler

- KC tx sonrası LDL seviyesi artıyor %12 vs %22
- Sirolimus ve steroid en çok artıran
- Siklosporin de LDL artırıyor
- Tacrilumus en az artırıyor
- İmm Sup ile statin ilaç etkileşimi (sitokrom)
- Yine de çalışmalarda güvenli
- Siklosporin'de kolesterol düşmesi kreatinin artışı (%2)
- Daha sık myalji-myopati (<%10 ve myosit veya rabdomyoliz yok)

Martin J, Cavanaugh T, Trumbull L, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. Clin Transplant 2008;22: 113–9.

Ingawa D, Dawson S, Holt C, et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. Transplantation 1996;62:934–42.



HEPATOLOGY



HEPATOLOGY, VOL. 66, NO. 3, 2017

LIVER FAILURE/CIRRHOSIS/PORTAL HYPERTENSION

Statins Decrease the Risk of Decompensation in Hepatitis B Virus– and Hepatitis C Virus–Related Cirrhosis: A Population-Based Study

Fu-Ming Chang,^{1,3} Yen-Po Wang,^{1,3,4,6} Hui-Chu Lang,⁵ Chia-Fen Tsai,^{3,6,7} Ming-Chih Hou,^{1,3,4} Fa-Yauh Lee,^{1,3} and
Ching-Liang Lu^{1,3,6}

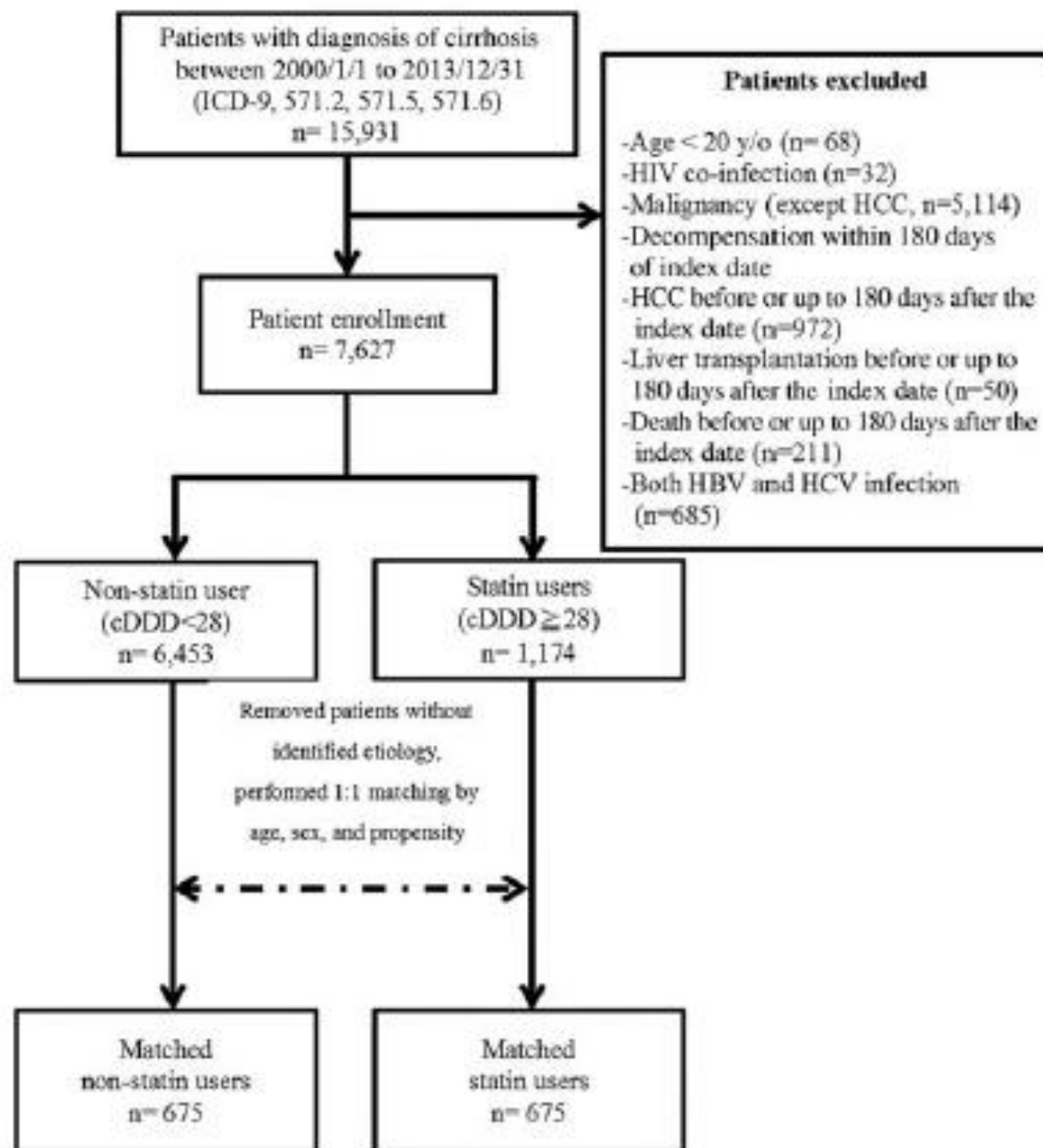
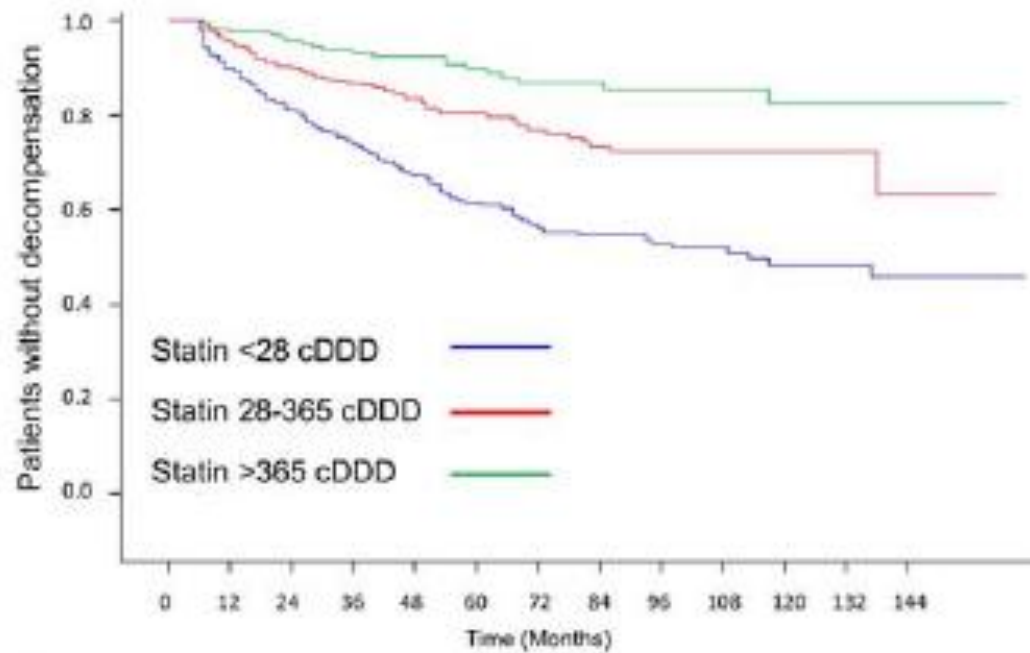
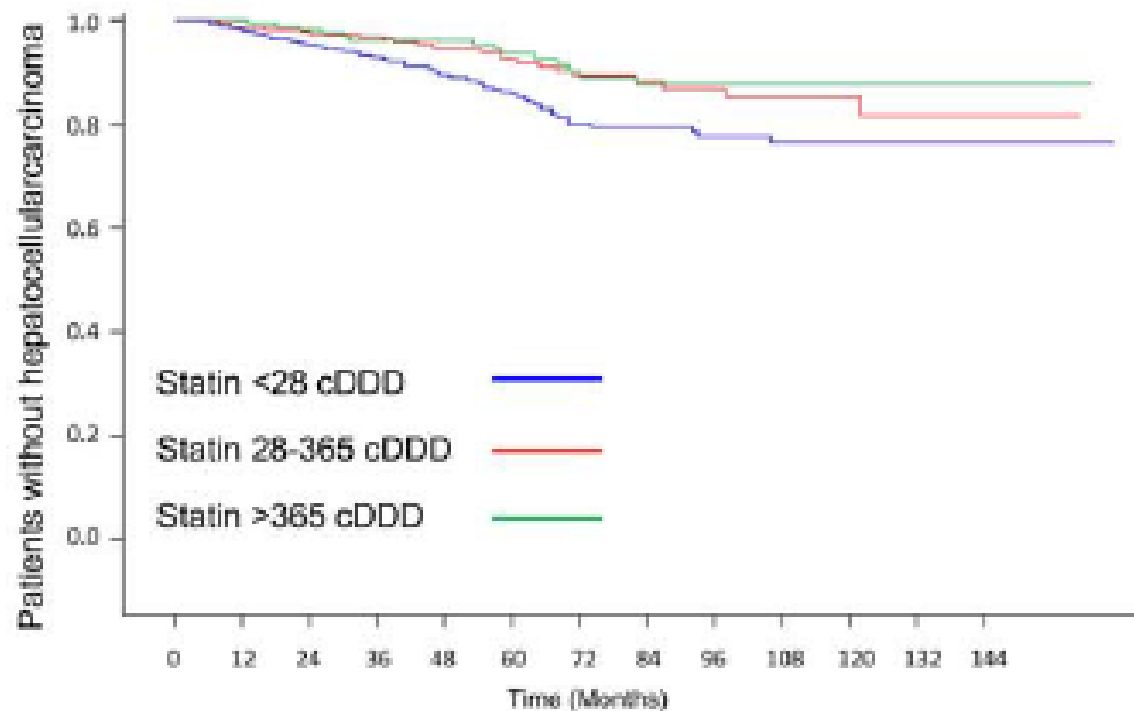


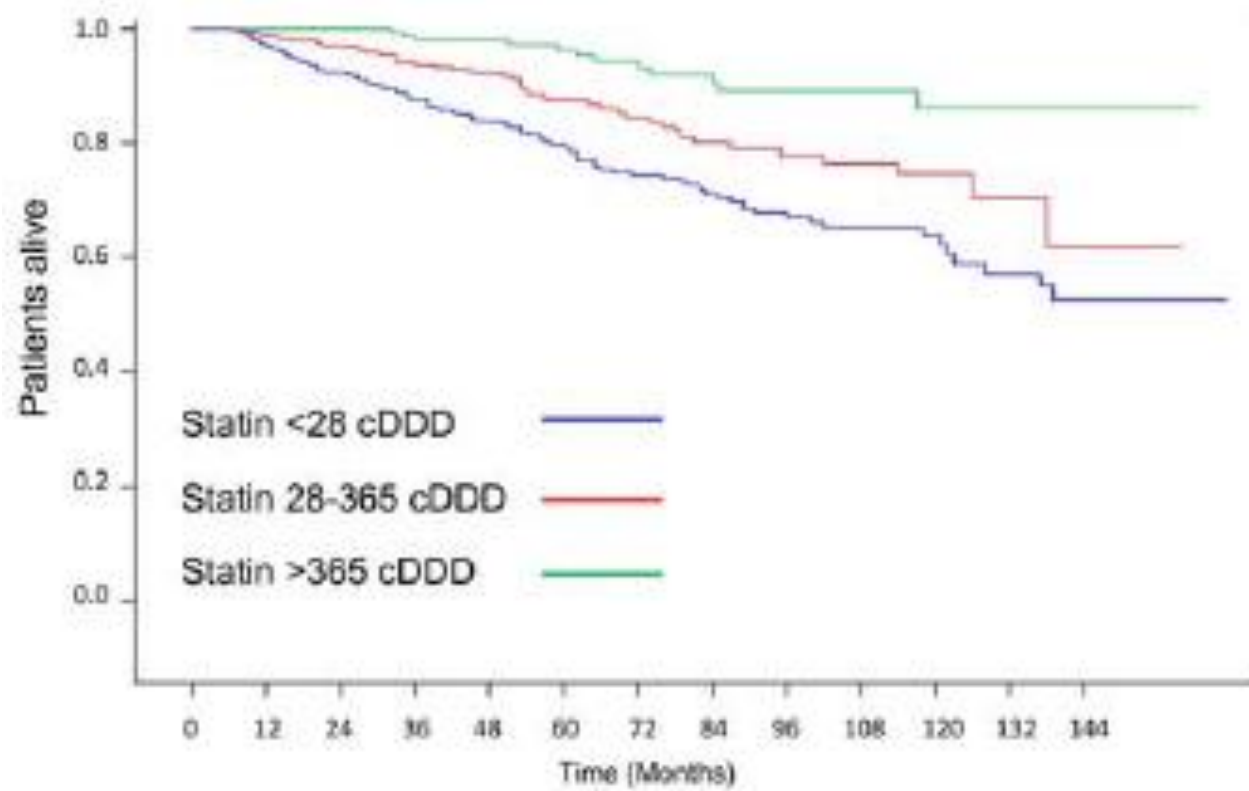
TABLE 2. Adjusted Hazard Ratio for Occurrence of Decompensation, Mortality, and HCC in Statin Users After Cox Regression Analysis

	Decompensation	Mortality	HCC
All patients			
Statin nonuser (n = 675)	196 (29)	122 (18)	69 (10)
Statin user (n = 675)	95 (14)	61 (9)	42 (6)
aHR (95% CI)	0.39 (0.30-0.50)	0.46 (0.34-0.63)	0.52 (0.35-0.76)
HBV-related cirrhosis			
Statin nonuser (n = 292)	90 (31)	52 (19)	37 (13)
Statin user (n = 313)	38 (12)	19 (6)	27 (9)
aHR (95% CI)	0.39 (0.25-0.62)	0.39 (0.21-0.72)	0.70 (0.40-1.25)
HCV-related cirrhosis			
Statin nonuser (n = 152)	42 (28)	31 (20)	22 (14)
Statin user (n = 146)	21 (14)	18 (12)	9 (6)
aHR (95% CI)	0.51 (0.29-0.93)	0.96 (0.51-1.80)	0.38 (0.14-1.04)
Alcohol-related cirrhosis			
Statin nonuser (n = 231)	64 (28)	39 (17)	10 (4)
Statin user (n = 216)	36 (17)	24 (11)	6 (3)
aHR (95% CI)	0.69 (0.45-1.07)	0.76 (0.43-1.35)	0.78 (0.25-2.40)



No. at risk					
Statin <28 cDDD	675	365	214	109	62
Statin 28-365 cDDD	509	304	160	97	55
Statin >365 cDDD	366	153	114	77	45





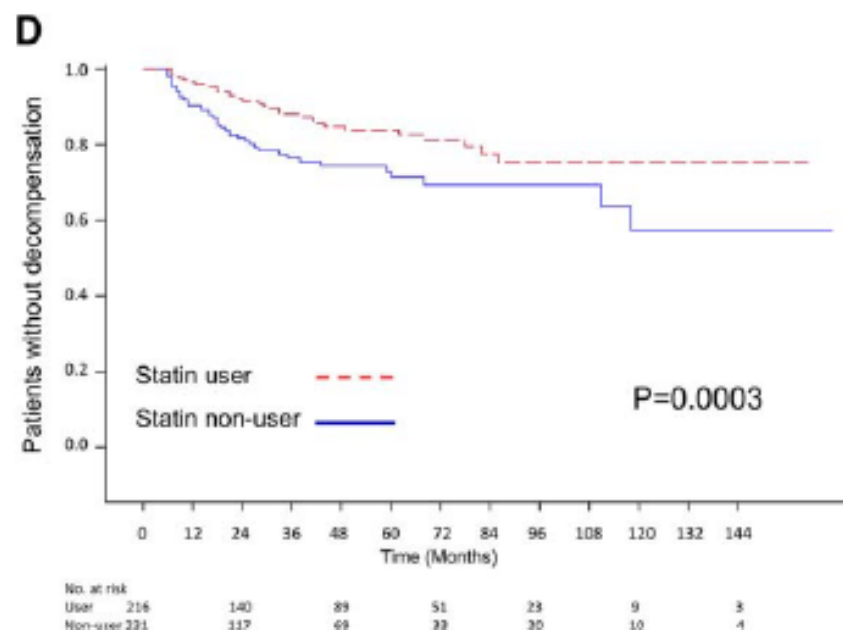
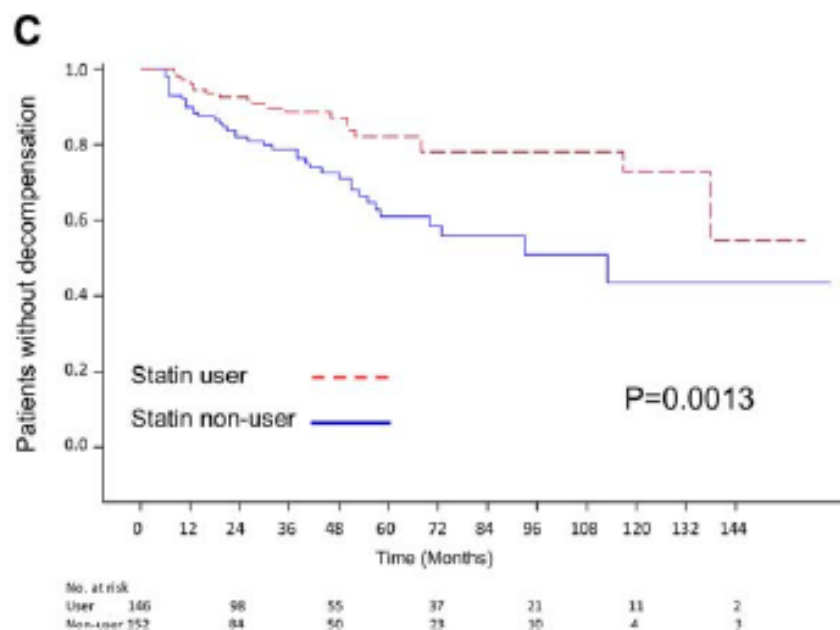
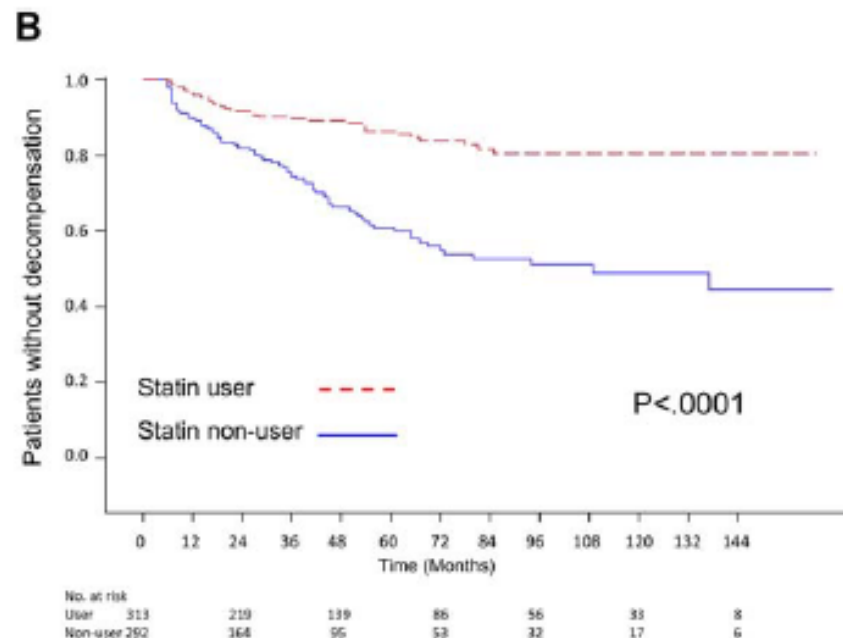
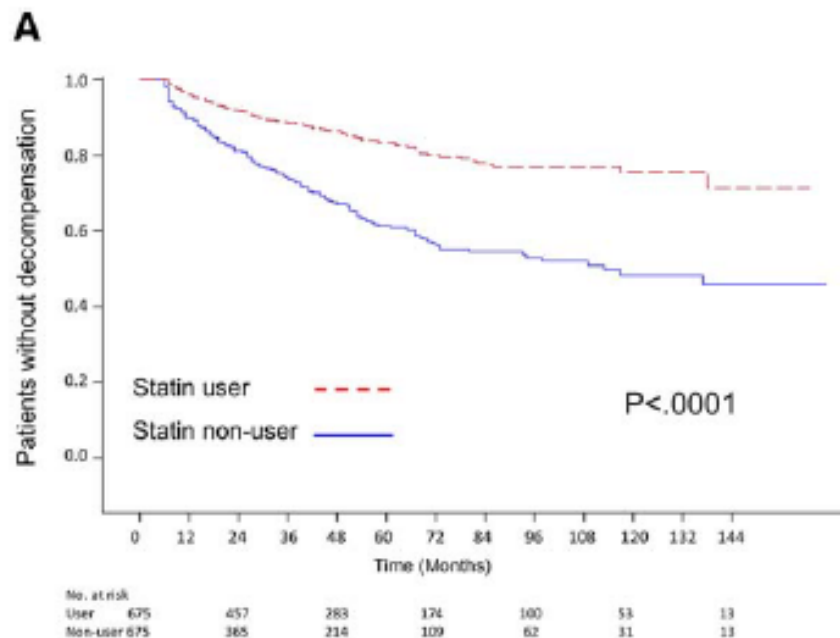


Fig. 3. Kaplan-Meier estimates of percentages of patients reaching decompensation for propensity score-matched cohorts in (A) all patients with cirrhosis, (B) HBV-related cirrhosis, (C) HCV-related cirrhosis, and (D) alcohol-related cirrhosis.

- Among patients with cirrhosis, statin use decreased the risk of decompensation, mortality, and HCC in a dose-dependent manner (P for trend <0.0001 , <0.0001 , and 0.009 , respectively).

Statins in Cirrhosis—Ready for Prime Time

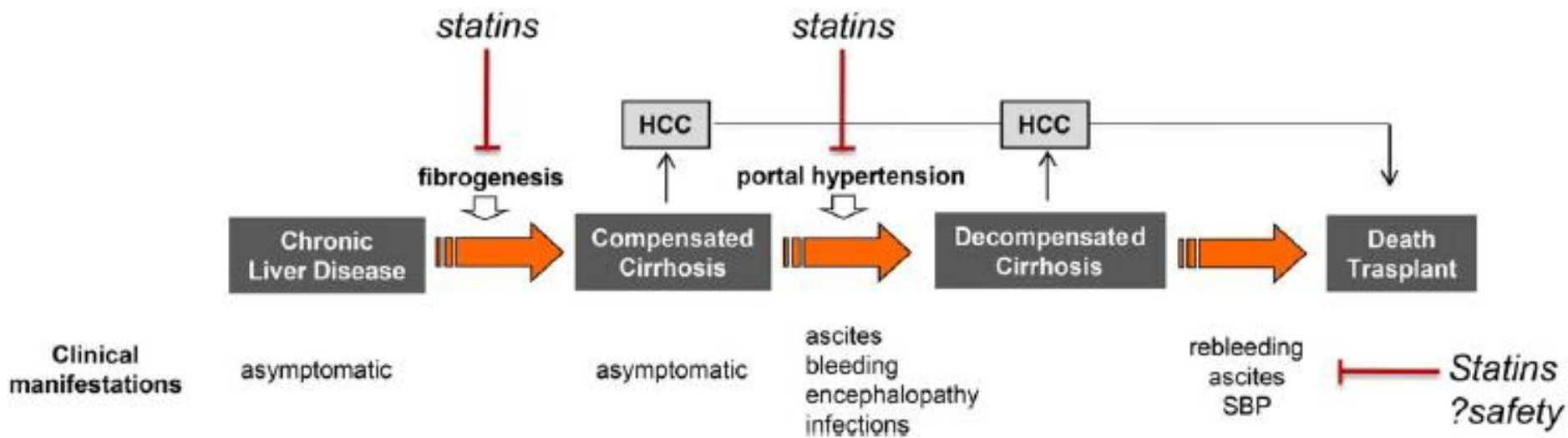
Emmanuel A. Tsochatzis, M.D., Ph.D.¹

Jaime Bosch, M.D., Ph.D.^{2,3}

¹UCL Institute for Liver and Digestive Health and
Sheila Sherlock Liver Unit
Royal Free Hospital and University College London
London, UK

²Hepatic Hemodynamic Laboratory
Hospital Clínic-IDIBAPS and CIBERehd
University of Barcelona
Barcelona, Spain

³Swiss Liver Center
Inselspital, Bern University
Bern, Switzerland



Yes! Statins can be given to liver patients

Ted Bader*

Department of Medicine, VA Medical Center/University of Oklahoma, Oklahoma City, OK 73104, USA

Reply to: “Statin hepatotoxicity and the dilemma of causality in rare hepatic adverse drug reactions”

To the Editor:

ALT monitoring for statins no longer recommended

It is gratifying that since the publication of my editorial review on statins and the liver (February 2012 issue of the *Journal*), the USA Food and Drug Administration (FDA) announced on 28 February

liver injury and urged to inform the physician if these symptoms occur. The label reminds the reader that an ALT elevation can also occur from muscle injury.

These changes represent a seismic shift in policy. The FDA clearly agrees that an elevated ALT after initiating a statin is not a sign of hepatotoxicity. Instead, the shift in monitoring for symptoms follows the same successful approach as for isoniazid

- KC hastası +kardiyak risk faktörleri varsa

Kalem



Bıçak veya iğne den



güçlü ve güvenlidir.

Future Statin Use

- Search for non-cholesterol benefits over last 2 months in medical literature:
 - Decreased sepsis mortality
 - Decreased fractures
 - Decreased Breast cancer
 - Decreased Colon Cancer
 - Decreased HTN
 - Improved Arthritis
 - Improved Ankylosing spondylitis
 - Treatment for acute subarachnoid hemorrhage
 - Treatment for polycystic ovarian syndrome
 - Treatment for migraines
 - Use in orthodontics
 - Treatment for lymphoma induced ascites
 - Lower risk of GI bleed

- 48 y da E obez DM(+) NASH(+)
- ALT:120 Viral seroloji (-), Total kolesterol 260, LDL:170 Ailede KAH,
- Sigara(+)

- **Statin verin**

EVET



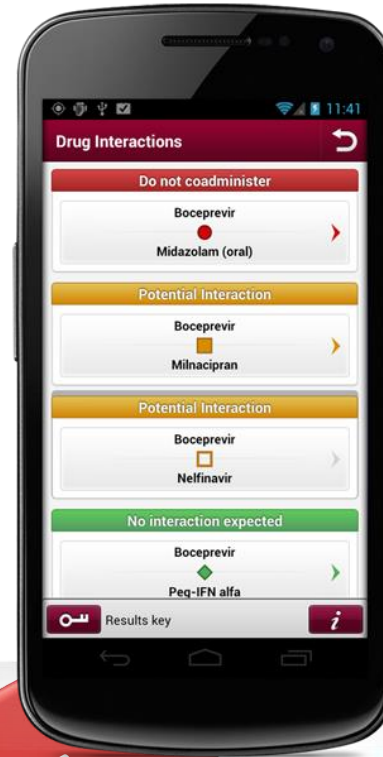
- 48 y da E obez DM(+) NASH(+)
- ALT:120 Viral seroloji (-), Total kolesterol 260, LDL:170 Ailede KAH,
- **Total bilirubin: 2.5 mg/dl**
- **Direkt bil: 0.2 indirekt bil: 2.3**
- Sigara(+)

- **Sta**

EVET



- 38 y da K, HCV (+)
- ALT:90
- Siroz yok,
- Kolesterol yüksek



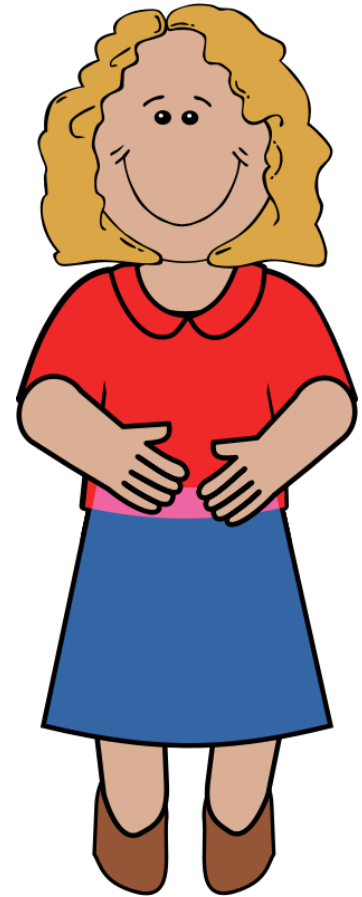
• Stat

EVET

- 55 y da K, HBV (+)
- ALT:60 AST:90
- Siroz var,
- Kolesterol yüksek
- Tenofovir statin ilacı yok

- **Stat**

EVET



SONUÇ

“BU SUNUMDAN NE HATIRLAMALI”

- Transaminaz yükselmesi statinlerin “sınıf etkisi” ve bilirubin yüksekliği veya sentetik fonksiyon bozukluğu yokken karaciğer toksisitesine işaret etmez
- Karaciğer enzim moniterizasyonu gerekli değil. Ciddi toksisitesi nadir ve idiosenkrazik.
- Hafif karaciğer hastalığında statinler kardiyovasküler hastalık riskini düşürür. Karaciğer hastalığını şiddetlendirmedeği gibi altta yatan karaciğer problemini azaltabilir.
- Statinler ilaç etkileşimlerine özen gösterilerek karaciğer transplantlı kişilerde de kullanılabilir.
- STATİNLER KARACİĞERE ZARARLI MI? < >STATİNLER KARACİĞERE YARARLI MI?

