
Casus over hepatotoxiciteit door atorvastatine: de zoektocht naar mogelijke etiologie

Auteurs: Anne Castermans, Julie Hias, Lorenz Van der Linden, Isabel Spriet, Jos Tournoy

Samenvatting

We beschrijven de casus van een geriatrische patiënte met herhaaldelijke leverfunctiestoornissen na de (her)opstart van atorvastatine. Het gebruik van atorvastatine ging tevens gepaard met een snelle daling van low density lipoprotein (LDL)-cholesterol. Bij de inname van rosuvastatine of lage dosis lovastatine bleef de leverfunctie bewaard. Mogelijke hypothesen werden bediscussieerd en toegepast op deze casus. Aanvullende genotypering voor in- en efflux transporters en CYP-enzymen en uitgebreid medicatie-nazicht om deze hypothesen te staven, kon geen sluitende verklaring bieden voor de levertoxiciteit.

Case of hepatotoxicity of atorvastatin: the search for a possible etiology

Abstract

We describe a case of a geriatric patient with repeated hepatotoxicity after (re)start of atorvastatin. We also noticed an increased effect, a fast decline of LDL-cholesterol, after intake of atorvastatin. The intake of rosuvastatin or low dose lovastatin was not associated with hepatotoxicity. Multiple hypotheses were investigated and applied on the case. Genetic testing of statin transporters and CYP-enzymes and medication interactions could not explain the hepatotoxicity.

Kernwoorden: bijwerkingen, hepatotoxiciteit, hypercholesterolemie, statine

Keywords: Hepatotoxicity, Hypercholesterolemia, Side effects, Statin

Inleiding

Geneesmiddel-geïnduceerde levertoxiciteit of drug-induced liver injury (DILI) is de meest frequente oorzaak van acuut leverfalen in westerse landen. DILI wordt onderverdeeld in directe en idiosyncratische DILI. Bij directe DILI treedt leverschade op als gevolg van inname van geneesmiddelen waarvan verwacht wordt dat ze vanaf een bepaalde dosis levertoxiciteit kunnen veroorzaken; typevoorbeeld is paracetamol. Idiosyncratische DILI komt daarentegen enkel voor bij gepredisponeerde patiënten en is onvoorspelbaar, zowel wat tijdstip van optreden als wat gebruikte dosering betreft. Idiosyncratische DILI komt wel vaker voor bij hogere dosissen.¹ Statines zijn geassocieerd met dergelijke idiosyncratische leverschade. De incidentie van DILI door statines is niet zeldzaam. Bij 1,9-5,5% van de patiënten met een medicamenteuze oorzaak van leverschade is een statine de oorzaak.² Atorvastatine heeft hierbij het hoogste risico op levertoxiciteit omwille van het sterk lipofiel profiel en metabolisatie door cytochroom p450 3A4 (CYP3A4).^{2,3}

In dit artikel beschrijven we de casus van een oudere patiënte met repetitieve leverfunctiestoornissen na inname en herstart van atorvastatine. De meest waarschijnlijke gekende etiologische factoren, namelijk verhoogde expressie van OATP1B1, CYP3A4- of UGT-inhibitie en inhibitie van effluxtransporters, werden hierbij verder onderzocht. Bij de uitwerking van de casus wordt gesproken van lichte leverfunctiestoornissen als ALT en AST > 2 en < 10 maal de normaalwaarde bedragen en van ernstige leverfunctiestoornissen als AST of ALT > 10 maal de normaalwaarde bedragen. DILI werd gedefinieerd als AST of ALT

> 5 maal de normaalwaarde zonder symptomen van leverfalen of als een stijging van > 2 maal de normaalwaarde van alkalische fosfatase of van bilirubine met of zonder een concomitante stijging van AST en ALT. Ook een AST of ALT stijging van < 5 maal de normaalwaarde mét aanwezigheid van symptomen werd als DILI beschouwd.⁴

Casus

Een 75-jarige vrouw presenteerde zich in april 2009 op de raadpleging leverziekten omwille van leverfunctiestoornissen. In de voorgeschiedenis was ze gekend met een auto-immune hemofilie waarvoor behandeling met cyclofosfamide en methylprednisolon tot 2002, astma, diabetes mellitus type 2 en een hemorragisch cerebrovasculair accident (CVA). Ongeveer één jaar voor haar presentatie op de raadpleging werd gestart met atorvastatine 20 milligram (mg) per dag omwille van hypercholesterolemie. Verder nam ze chronisch metformine 850 mg tweemaal per dag en perindopril 4 mg eenmaal per dag. De patiënte dronk geen alcohol en er werd geen andere medicatie zoals paracetamol ingenomen. De patiënte was klachtenvrij. Klinisch was er geen icterus of kon geen vergrote lever gevoeld worden. Echografie en uitgebreide virale, metabole en auto-immune antistoffen (ANF, ANCA, anti-cytoplasmatische antistoffen, antistoffen tegen glad spierweefsel en tegen lever-nier-microsomen) waren normaal. Er werd dan ook besloten tot een toxisch-medicamenteuze oorzaak van de leverfunctiestoornissen en atorvastatine werd gestopt. Bij controle van de leverfunctie twee maanden later werd een volledige normalisatie van de leverfunctie vastgesteld.

In 2013 werd een poging met Artechol®, een preparaat op basis van rode gist rijst, ondernomen in het kader van persisterende hypercholesterolemie. Artechol® bevat 10 mg monacoline K, equivalent met 10 mg lovastatine. Na opstart van lovastatine bleef de leverfunctie normaal en de lage dosis lovastatine werd verder ingenomen tot en met 2016. Op 22/12/2016 werd de patiënte opgenomen via de spoedeisende hulp voor een ischemisch CVA. Medicatie-inname bij opname was beperkt: olmesartan 20 mg, metformine 850 mg tweemaal per dag, lovastatine 10 mg en pantoprazol 20 mg eenmaal per dag. Clopidogrel 75 milligram eenmaal daags werd gestart in het kader van secundaire preventie van CVA. Omwille van persisterende hypercholesterolemie onder lovastatine en in het kader van secundaire preventie na een doorgemaakt ischemisch CVA werd tijdens opname overgeschakeld naar atorvastatine 80 mg. Na één week werden echter opnieuw leverfunctiestoornissen waargenomen. Ook LDL-cholesterol daalde fors na slechts een week inname van atorvastatine. Atorvastatine werd vervolgens opnieuw gestopt met na twee weken normalisatie van de leverfunctie. Vervolgens werd atorvastatine herstart aan 10 mg. Na drie dagen werd de dosis verhoogd naar 20 mg. Vier dagen later was er opnieuw een stijging van de levertesten. Atorvastatine werd definitief gestopt waarna de leverfunctie snel normaliseerde. Rosuvastatine 10 mg werd gestart op 1/3/2017 met verdere opvolging van de leverfunctie. De leverfunctie bleef tot haar laatste controle in december 2019 normaal met adequate controle van LDL-cholesterol. Het verloop van de leverfunctie en LDL-cholesterol werd in functie van de tijd weergegeven in tabel 1. We verkregen mondelinge en schriftelijke toestemming van de patiënte om deze gegevens te publiceren.

Tabel 1: leverfunctie en LDL cholesterol in functie van de tijd

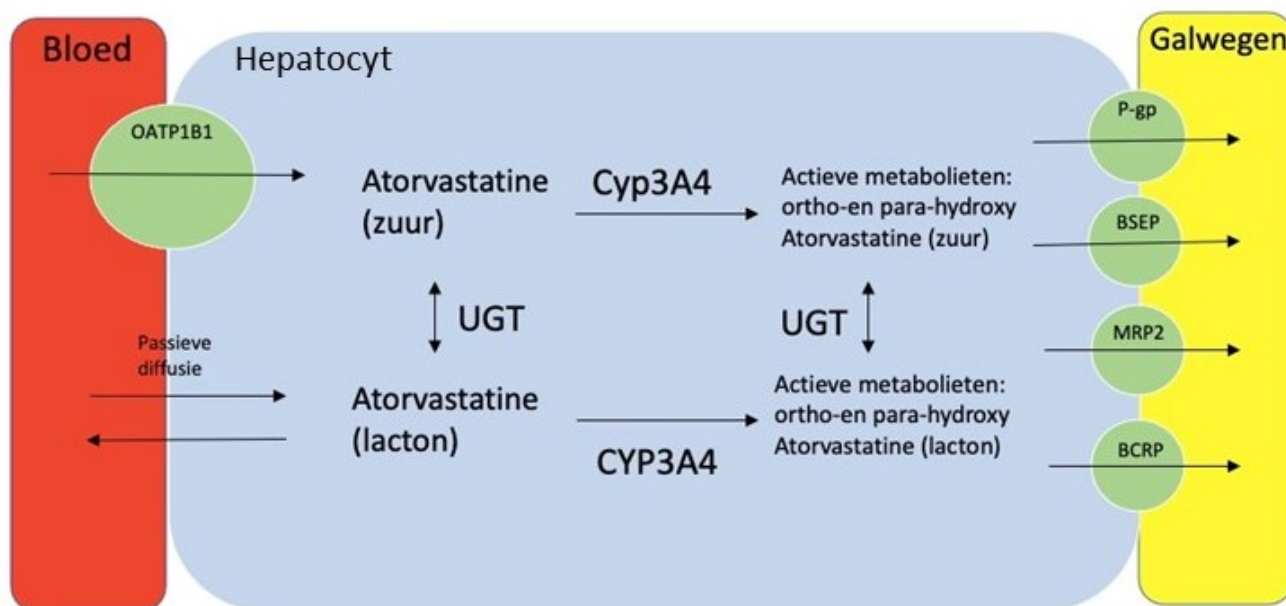
	4/2009	6/2009	22/12/2016	30/12/2016	9/1/2017	12/1/2017	6/2/2017	5/3/2017
Statine	Atorvastatine 20 mg	/	Lovastatine 10 mg	Atorvastatine 80 mg	/	Atorvastatine 20 mg	/	Rosuvastatine 20 mg
Gamma-GT (U/L)	133	19	13	348	99	409	68	19
Alkalische fosfatase (U/L)	341	161	67	312	88	308	66	69
AST (U/L)	321	21	15	95	14	796	15	19
ALT (U/L)	460	12	9	121	12	772	10	10
Totaal bilirubine (mg/dl)	0,57	0,38	0,32	0,36	0,22	1,39	0,27	0,18
PT (INR)	1,0	1,0	0,9	/	/	/	/	/
LDL-cholesterol	/	/	157	67	/	/	/	81

Hypotheses

Er werden drie pogingen met verschillende dosissen atorvastatine ondernomen met steeds ontstaan van leverfunctiestoornissen dewelke terug normaliseerden na het stoppen van atorvastatine. De Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)-score voor de causaliteit tussen atorvastatine en de hepatotoxiciteit werd berekend en bedroeg 12. Dit komt overeen met een hoogst waarschijnlijk oorzakelijk verband tussen de leverfunctiestoornissen en atorvastatine.⁵

Atorvastatine wordt, zoals geïllustreerd in figuur 1, voornamelijk opgenomen in de hepatocyten via organische anion transporters (OATP). Daarna wordt het intracellulair vooral gemetaboliseerd door CYP3A4 tot twee actieve hydroxymetabolieten: ortho- en para-hydroxy atorvastatine dewelke verantwoordelijk zijn voor 70% van de inhibitorische activiteit.⁶ Parallel hiermee wordt atorvastatine deels gegluconideerd door uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT), maar de rol van UGT in het gehele metabolisatieproces is eerder beperkt. Tot slot worden atorvastatine en zijn actieve metabolieten via efflux transporters zoals P-glycoproteïne (P-gp), multidrug resistant protein 2 (MRP2), bile salt export pump (BSEP) en breast cancer resistance protein (BCRP) getransporteerd van de hepatocyten naar de galwegen.^{6 7} Intracellulaire atorvastatine inhibeert hepatisch 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase en bewerkstelligt zo een daling van de totale en LDL-cholesterol.^{8 9} De verhoogde intracellulaire concentratie kan tevens leiden tot een verhoogd risico op hepatotoxiciteit.^{10 11} Het exacte mechanisme van levertoxiciteit ten gevolge van atorvastatine is niet gekend. Gezien de intracellulaire concentratie afhankelijk is van het mechanisme van opname, metabolisatie en transport naar de galwegen proberen we zo de hepatotoxiciteit in onze casus te verklaren.

Figuur 1: metabolisme van atorvastatine



OATP1B1 = Organische anion transporter 1B1

CYP3A4 = Cytochroom P450 3A4

UGT = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

P-gp = P-glycoproteïne

BSEP = bile salt export pump

MRP2 = multidrug resistant protein 2

BCRP = breast cancer resistance protein

Verhoogde expressie OATP1B1

Het belangrijkste OATP voor het transport van statines is OATP1B1. Verhoogde expressie van OATP1B1 leek een mogelijke oorzaak van de levertoxiciteit. Omdat overexpressie van OATP1B1 een mogelijke hypothese is, werd aanvullend genetisch onderzoek verricht. Genotypering van SLCO1B1, het gen dat codeert voor OATP1B1, werd uitgevoerd. De patiënte was geen drager van 1 van de 2 gekende varianten, NM_006446.4:c.521 T>C, p.Val174Ala op allel *5 of NM_006446.4:c.388 A>G, p.Asn130Asp op allel *1b, die geassocieerd zijn met een overexpressie van de transporter. Ook lovastatine en rosuvastatine worden getransporteerd via OATP1B1. Na opstart van lovastatine of rosuvastatine werden geen leverfunctiestoornissen waargenomen. Dit maakt de hypothese van verhoogde expressie van OATP1B1 achteraf gezien minder waarschijnlijk.⁷

Medicatie-interactie via OATP1B1

In de literatuur beschreven geneesmiddelen met een potentieel inducerend effect op OATP1B1 zijn rifampicine en carbamazepine.¹² Geen van beiden werd door de patiënte uit onze casus ingenomen.

Inhibitie en verlaagde metabole capaciteit van CYP3A4

Bij een inhibitie van CYP3A4 zien we een verhoogde werking en mogelijk verhoogde toxiciteit van atorvastatine doordat er een verhoogde intracellulaire concentratie van het actieve atorvastatine aanwezig is.^{3 7} Wat deze hypothese minder waarschijnlijk maakt, is het feit dat lovastatine eveneens gemetaboliseerd wordt door CYP3A4.³ Als een inhibitie van CYP3A4 de onderliggende oorzaak van de hepatotoxiciteit ten gevolge van atorvastatine zou zijn zouden we dit ook verwachten bij lovastatine. Maar hier moet vermeld worden dat het in onze casus slechts om een lage dosis lovastatine ging, dus dat een

dosisafhankelijk effect mogelijk zou kunnen zijn.¹³ Rosuvastatine wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP2C19 en niet via CYP3A4.³ Rosuvastatine gaf in onze casus geen leverfunctiestoornissen, wat wel bij deze hypothese past.

Bovenstaande hypothese werd verder onderzocht met aanvullende genotypering en uitgebreid medicatienazicht. Genotypering van CYP3A4 toonde dat de patiënte van onze casus geen drager was van het CYP3A4*22 allel dat geassocieerd is met een verminderde expressie van CYP3A4.³ Ook deze genotypering kan onze hypothese dus niet bevestigen. CYP3A4 wordt eveneens gehinibeerd door multiële geneesmiddelen. Uitgebreid medicatienazicht van medicatie bij en tijdens opname toonde geen inhibitoren van CYP3A4.^{14 15 16} Er was ook geen recente inname van voedingsmiddelen die CYP3A4 inhiberen zoals pompelmoessap of zoethout.

Bij deze hypothese werd vooral gekeken naar inhibitie en verminderde expressie van CYP3A4. Maar in de literatuur werd bij overexpressie van CYP3A4 ook een verhoogd risico op hepatotoxiciteit bij ratten beschreven.¹⁷ Het waren niet de actieve metabolieten die aanleiding gaven tot deze verhoogde hepatotoxiciteit, maar wel de verhoogde ROS-productie ten gevolge van de verhoogde activiteit van CYP3A4.¹⁷ Aanvullende genotypering van allelen geassocieerd met verhoogde expressie van CYP3A4 werd niet verricht, dus deze hypothese konden we noch bevestigen, noch weerleggen. Uitgebreid medicatienazicht toonde geen inductoren van CYP3A4. Er was eveneens geen gebruik van sint-janskruid.

Inhibitie UGT

Atorvastatine wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd, maar ook de glucuronidatie door UGT, namelijk UGT1A1 en UGT1A3, speelt hierin een rol. De rol van UGT in het gehele metabolisatieproces is eerder beperkt. Een beschreven inhibitor van UGT1A1 en UGT1A3 is gemfibrozil, wat in onze casus niet ingenomen werd. Vermoedelijk zijn er nog andere geneesmiddelen die een inhiberend effect op UGT hebben. Deze werden echter tot op heden nog niet beschreven.⁶

Onderexpressie en inhibitie van efflux transporters

Als laatste hypothese bespreken we de verminderde expressie en inhibitie van efflux transporters. P-glycoproteïne (P-gp), multidrug resistant protein 2 (MRP2), bile salt export pump (BSEP) en breast cancer resistance protein (BCRP) zijn de transporters die beschreven worden voor het transport van atorvastatine en zijn actieve metabolieten van de hepatocyten naar de galwegen. Van deze transporters is P-gp de belangrijkste transporter.⁶ Voor P-gp zijn zowel atorvastatine als lovastatine substraten.¹⁸ Zoals eerder beschreven is lovastatine een meer lipofiel statine in vergelijking met atorvastatine en dus minder afhankelijk van transporters.⁶ Een onderexpressie van efflux transporters zou dus zeker een verklaring kunnen zijn voor de selectieve levertoxiciteit van atorvastatine en niet van lovastatine. Ook de efflux van rosuvastatine verloopt via andere transporters. De beschikbare literatuur over efflux-transporters van atorvastatine is beperkt. De in de literatuur beschreven inhibitoren van P-gp zijn cyclosporine, tacrolimus, clarithromycine, erythromycine, verapamil, ranolazine, colchicine, azolen (antimycotica) en protease inhibitoren zoals ritonavir, quinavir en nelfinavir.^{6 14 16} Geen van deze geneesmiddelen werden door de patiënte ingenomen. Tot op heden werd geen genetische mutatie als oorzaak van onderexpressie van P-gp of andere efflux transporter beschreven. Er kon dan ook geen genotypering van mogelijke efflux transporters bij onze patiënte verricht worden. Deze hypothese kon tot op heden noch bevestigd, noch weerlegd worden.

Aanpak van levertoxiciteit door atorvastatine

Atorvastatine leidt bij 1% tot 3% van de patiënten tot een milde, asymptomatische en zelflimiterende aminotransferasestijging.⁸ In zeldzame gevallen, 1/3000 – 1/5000, leidt dit effectief tot leverschade.⁸ Vooral bij hogere dosissen atorvastatine wordt leverschade gezien.⁸ Deze kan optreden kort (1 week) na opstart van atorvastatine, maar kan ook erg laatstijdig verschijnen, tot meerdere jaren na opstart van atorvastatine.^{8 19} Omdat vaak slechts een milde, zelflimiterende ALT-stijging zich voordoet en omdat leverschade zich over een lange periode na opstart kan presenteren dient de leverfunctie niet systematisch gemonitord te worden na opstart van een statine.⁸ Enkel bij klinische argumenten die wijzen op hepatotoxiciteit of als er in het verleden al hepatotoxiciteit op een ander statine beschreven is, dient leverfunctie opgevolgd te worden.⁸ Indien ALT na één bepaalde meting hoger is dan het tienvoud van de bovengrens, persisterend (bij opvolging) gestegen blijft boven het vijfvoud van de bovengrens van ALT of indien de ALT-stijging geassocieerd is met symptomen van leverfalen dient atorvastatine gestopt te worden. Atorvastatine hierna herstarten wordt afgeraden, tenzij het gaat om

geneesmiddeleninteractie waarbij de inductor of inhibitor gestopt kan worden. De kans op recurrentie is immers reëel en er bestaan valide alternatieven.⁸ Er wordt aangeraden over te schakelen naar een ander statine dat minder kans geeft op hepatotoxiciteit zoals bijvoorbeeld rosuvastatine of fluvastatine.⁷

Er is beperkte evidentie dat bepaalde varianten in statinetransporters, waarvan SLCO1B1 de meest bestudeerde is, een verhoogd risico op hepatotoxiciteit geven.²⁰ Theoretisch gezien zouden genetische testen voor opstart van een statine dus zinvol kunnen zijn, maar voorlopig is de evidentie hiervoor onvoldoende en lijkt dit niet kosteneffectief te zijn.^{3 20} Verder onderzoek om de positie van genetische testing bij het voorspellen van levertoxiciteit in te schatten is nodig.²⁰

Conclusie

De hepatotoxiciteit in de beschreven casus is duidelijk een geneesmiddelen gerelateerde nevenwerking van atorvastatine. Toch hebben we ondanks genotypering van SLCO1B1 en CYP3A4 en uitgebreid medicatienazicht geen duidelijke oorzaak van de levertoxiciteit kunnen beschrijven. Genotypering van allelen die leiden tot een overexpressie van CYP3A4 werd niet verricht, deze hypothese zou dus nog een mogelijke verklaring voor de hepatotoxiciteit kunnen zijn.

Bij verder nazicht van de literatuur blijkt de evidentie van genetische testing eerder beperkt en bleek dit niet kosteneffectief. Dit heeft bijgevolg geen plaats in de aanpak van leverfunctiestoornissen door atorvastatine bij de geriatrische patiënt.³ Wat wel belangrijk is, is om na de opstart van atorvastatine aandacht te hebben voor het ontstaan van symptomen die kunnen passen bij levertoxiciteit. Systematische monitoring van de leverfunctie wordt niet aangeraden, maar bij het ontstaan van symptomen die kunnen wijzen op hepatotoxiciteit dient de leverfunctie laagdrempelig bepaald te worden.⁸ In onze casus werd de leverfunctie bepaald zonder dat er klinische argumenten voor hepatotoxiciteit aanwezig waren. Achteraf bekeken zouden we de leverfunctie dus niet bepaald hebben. Als éénmaal hepatotoxiciteit door atorvastatine optreedt, dient eerst uitgebreid medicatie- en voedingsnazicht te gebeuren. Indien een inhibitor of inductor aanwezig is zoals hierboven beschreven dient deze, indien mogelijk, gestopt te worden. Indien dit niet het geval is, wordt geadviseerd zonder genetische testing atorvastatine definitief te stoppen en over te schakelen naar een statine dat minder kans op hepatotoxiciteit geeft zoals rosuvastatine, wat uiteindelijk ook gedaan werd in onze casus.⁷

Auteurs

Anne Castermans

UZ Leuven

Afdeling geriatrie UZ Leuven

corresponderend auteur:

E-mail: Anne.castermans8@gmail.com

Julie Hias

UZ Leuven, KU Leuven

ziekenhuisapotheek, UZ Leuven, Departement Farmaceutische en Farmacologische wetenschappen, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Lorenz Van der Linden

UZ Leuven, KU Leuven

ziekenhuisapotheek, UZ Leuven, Departement farmaceutische en farmacologische wetenschappen, afdeling klinische farmacologie en farmacotherapie, KU Leuven

Isabel Spriet

KU Leuven

ziekenhuisapotheek, Departement farmaceutische en farmacologische wetenschappen, afdeling klinische farmacologie en

farmacotherapie, KU Leuven

Jos Tournoy

UZ Leuven, KU Leuven

afdeling geriatrie, UZ Leuven, Departement maatschappelijke gezondheidszorg en eerstelijnszorg, afdeling gerontologie en geriatrie, KU Leuven

Literatuurlijst

1. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med* 2016, 16:104-109.
2. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int* 2016;37:173-178.
3. Benes LB, Bassi NS, Davidson MH. The risk of hepatotoxicity, new onset diabetes and rhabdomyolysis in the era of high-intensity statin therapy does statin type matter? *Prog Cardiovasc dis* 2016;59:145-152.
4. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012, 2:247-259.
5. Livertox. Clinical and research information on drug-induced liver injury, adverse drug reaction probability scale (Naranjo) in drug induced liver injury. Bethesda: national institute of diabetes of diabetes and digestive and kidney diseases; 2012. Beschikbaar op: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>
6. Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42:1141-1160.
7. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006, 112:71-105.
8. Livertox. Clinical and research information on drug-induced liver injury, atorvastatin. Bethesda: national institute of diabetes of diabetes and digestive and kidney diseases; 2012. Beschikbaar op: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
9. Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis* 2009, 29:412-422.
10. Zhang X, Scilais RJ, Feng B, et al. Detection of statin cytotoxicity is increased in cells expressing the OATP1B1 transporter. *Toxicol Sci* 2013, 134:73-82.
11. Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, et al. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J* 2010, 10:1-11.
12. Rodrigues AD, Lai Y, Shen H, et al. Induction of Human Intestinal and Hepatic Organic Anion Transporting Polypeptides: Where Is the Evidence for Its Relevance in Drug-Drug Interactions? *Drug Metab Dispos* 2020;48:205-216.
13. Tolman K. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002, 89: 1374-1380.
14. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers. U.S. food & drug administration. Beschikbaar via: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>. Geraadpleegd op 16/03/2021.
15. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome p450 3A4 inhibition. *Clin pharmacokinet* 2000, 38:41-57.
16. Balasubramian R, Maideen N. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and their drug interactions involving CYP enzymes, P-glycoprotein and OATP transporters-an overview. *Curr Drug Metab*. 2021, 22:328-341.
17. Shu N, Hu M, Ling Z, et al. The enhanced atorvastatin hepatotoxicity in diabetic rats was partly attributed to the upregulated hepatic Cyp3a and SLCO1B1. *Sci Rep* 2016, 14:6.
18. Lau YY, Okochi H, Huang Y, et al. Multiple transporters affect the disposition of atorvastatin and its two active hydroxy metabolites: application of in vitro and ex situ systems. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 316:762-771.
19. Liu Y, Cheng Z, Ding L, et al. Atorvastatin-induced acute elevation of hepatic enzymes and the absence of cross-toxicity of pravastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010, 48:798-802.
20. Sorich M, Wiese M, O'Shea R, et al. Review of the cost effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment of hypercholesterolaemia. *Pharmacoeconomics* 2013, 31:377-391.