



Rabdomyolyse bij de combinatie van verapamil en simvastatine (Gebu 2007 (mei); 41:51)

Verapamil is een calciumantagonist en wordt voornamelijk toegepast bij de behandeling van aritmieën, angina pectoris en hypertensie. Simvastatine is een statine en een remmer van het enzym HMG-CoA-reductase en wordt toegepast bij hypercholesterolemie. Het optreden van spierklachten is een bekende bijwerking van statinen. Veelal betreft dit voorbijgaande spierpijn, maar in zeldzame gevallen kan ook een rabdomyolyse optreden, vooral bij hoge plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.

Casus. Tot eind 2006 heeft Lareb twee meldingen ontvangen waarbij mogelijk de combinatie van verapamil met simvastatine heeft geleid tot rabdomyolyse.

De eerste casus betreft een vrouw van 76 jaar. Patiënte was sinds kort gestart met simvastatine 1 dd 40 mg. Verapamil 3 dd 80 mg werd chronisch gebruikt. Tien dagen na de start van simvastatine trad rabdomyolyse op. Patiënte is opgenomen in het ziekenhuis en gehemodialyseerd. Zij is volledig hersteld.

De tweede casus betreft een vrouw van 69 jaar. Sinds kort werd simvastatine 1 dd 20 mg gebruikt. Ook zij gebruikte reeds langere tijd verapamil 3 dd 80 mg. Rabdomyolyse trad op 26 dagen nadat was gestart met simvastatine. Patiënte is opgenomen in het ziekenhuis, waar rabdomyolyse is bevestigd (CPK=27.000 U/l) en met geforceerde diurese is behandeld, waarna ze volledig is hersteld.

In beide casus is de combinatie van verapamil en simvastatine mogelijk de oorzaak van het optreden van een rabdomyolyse.

Mechanisme. De interactie tussen verapamil en simvastatine kan worden verklaard door remming van het enzym CYP3A4. Dit enzym is verantwoordelijk voor het metabolisme van simvastatine. Verapamil is een matige remmer van dit enzym. Het gebruik van beide middelen kan zo leiden tot verhoogde bloedconcentraties van simvastatine. Doseringen >40 mg simvastatine worden dan ook afgeraden in combinatie met verapamil omdat bij deze doseringen de kans op rabdomyolyse is verhoogd. **1 2** De beschreven casus laten echter zien dat ook bij simvastatine 20 mg al rabdomyolyse kan optreden. Atorvastatine wordt eveneens deels gemetaboliseerd

door CYP3A4, al is de gevoeligheid voor sterke CYP3A4-remming minder dan bij simvastatine.³ Aangenomen mag worden dat combinatie met een zwakkere CYP3A4-remmer, zoals verapamil bij atorvastatine minder problemen geeft dan bij simvastatine.³ Van de overige statinen, worden pravastatine, rosuvastatine en fluvastatine (nagenoeg) niet door CYP3A4 gemetaboliseerd. Een klinisch relevant effect van CYP3A4-remmers op deze statinen is dus in de praktijk ook niet te verwachten.²

Literatuur. In de literatuur zijn verschillende onderzoeken bekend waarin het effect van verapamil op de bloedconcentratie van simvastatine is onderzocht. In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers gaf de combinatie van simvastatine met verapamil een stijging van 2,6 maal de C_{max} en 4,6 maal de AUC ('area under the curve' ofwel de gemiddelde plasmaconcentratie over de tijd) van simvastatine. Hierbij was wel sprake van grote inter-individuele variatie.⁴ Een ander onderzoek toonde dat de C_{max} en AUC van simvastatine sterk worden beïnvloed door een sterke CYP3A4-remmer. Voor andere statinen, zoals pravastatine, is dit niet het geval.⁵

In de officiële productinformatie van simvastatine staat een interactie met verapamil vermeld. Combinatie van beide geneesmiddelen leidt tot een verhoging van de plasmaconcentratie van simvastatine. In de officiële productinformatie van verapamil wordt deze interactie echter niet vermeld.^{6 7} Deze interactie wordt wel door de verschillende computersystemen in de apotheek bewaakt.¹

Conclusie. Er dient goed te worden gelet op de interactie tussen verapamil en simvastatine. Overwogen moet worden om bij dagdoseringen =40 mg simvastatine in combinatie met verapamil te kiezen voor een andere statine, waarbij deze interactie niet optreedt. Er kan ook worden gekozen voor een alternatief voor verapamil. Voor diltiazem geldt echter dat dezelfde interactie met simvastatine relevant is. Bij de combinatie van verapamil en simvastatine dient de patiënt in alle gevallen te worden gewezen op het optreden van onverklaarbare spierpijn. Wanneer deze optreedt, moet rabdomyolyse worden uitgesloten.

1. Interactie 3395: statines (simvastatine/atorvastatine) en verapamil/diltiazem. G-interacties KombiRom. Versie december 2006.
2. Commentaren Medicatiebewaking 2006-2007. Houten: Pharmacom/Medicom 2006.
3. Kantola T, et al. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 58-65.
4. Kantola T, et al. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. Clin Pharmacol Ther 1998;

- 64: 177-182.
5. Neuvonen PJ, et al. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1998; 63: 332-341.
 6. 1B-tekst simvastatine via www.cbg-meb.nl, geraadpleegd op 20-12-2006.
 7. 1B-tekst verapamil via www.cbg-meb.nl, geraadpleegd op 20-12-2006.

U wordt verzocht bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas en op www.lareb.nl.

Lareb