

Bijwerkingen

Eugène van Puijenbroek en Linda Härmark

Statines en het risico op ernstige spierklachten

Eenmaal veilig, altijd veilig?

Bij het starten met statines is men bedacht op spierklachten, omdat die kunnen duiden op de gevaarlijke rabdomyolyse. Deze bijwerking treedt echter meestal pas op na maanden gebruik.

Statines nemen een steeds belangrijker plaats in bij de preventieve behandeling van cardiovasculaire aandoeningen. Bij preventie ligt de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid anders dan bij de behandeling van een reeds aanwezige ziekte; bij preventie wordt minder risico geaccepteerd. Met name aan het begin van de behandeling met statines komen milde spierklachten regelmatig voor. Ernstiger spierklachten, zoals rabdomyolyse, kunnen echter ook in een later stadium onverwacht optreden, mede doordat omstandigheden rond het gebruik van deze middelen kunnen veranderen.

De apotheker heeft een belangrijke rol in het signaleren van situaties die een verhoogd risico geven op rabdomyolyse. Het verdient aanbeveling patiënten die tijdens het gebruik van statines spierklachten ontwikkelen, nauwlettend te volgen, omdat in zeldzame gevallen de spierklachten een ernstig beloop kennen.

Rabdomyolyse

Ernstige spierafwijkingen zijn zeldzaam. Ze kunnen nader onderverdeeld worden in myopathie, myositis en rabdomyolyse [1]. Een myopathie wordt gekenmerkt door acute hevige spierpijn en spierzwakte, waarbij creatininekinasewaarden van meer dan tienmaal de bovengrens van het normale gebied gevonden worden (normaalwaarden bij mannen < 200 U/L; bij vrouwen < 170 U/L) [2, 3]. De diagnose myositis kent een vergelijkbare symptomatologie, maar wordt gesteld op basis van kenmerkende histopathologische afwijkingen die bij biopsie gezien kunnen worden.

Het ernstigste, potentieel levensbedreigende beeld is rabdomyolyse. Deze kenmerkt zich door massaal spierversval, waarbij myoglobine in bloed en urine gevonden wordt. Ook hier stijgt het creatininekinasegehalte tot meer dan tienmaal de normale bovengrens. Een rabdomyolyse kan aanleiding geven tot ernstige complicaties, waar-

onder diffuse intravasale stolling, cardiomyopathie en nierfalen. Deze aandoening leidt vaak tot opname op een intensive care unit.

Bij het optreden van lichte spierpijnklachten kan een afwachtende houding worden aangenomen. Als de spierpijn meer uitgesproken is, en bij spierzwakte of bij verdenking op myopathie of rabdomyolyse, dient het creatininekinasegehalte bepaald te worden. Een waarde van meer dan tienmaal de normale bovengrens is een reden om het gebruik van het statine direct te staken en nader onderzoek te doen. Het is van belang de patiënt te instrueren contact op te nemen met de arts wanneer er sprake is van snel opkomende en hevige spierpijn. De myotoxiciteit van statines is dosisafhankelijk en kan ook nog optreden maanden tot jaren na de start van de therapie, soms als gevolg van een interactie.

Risicofactoren

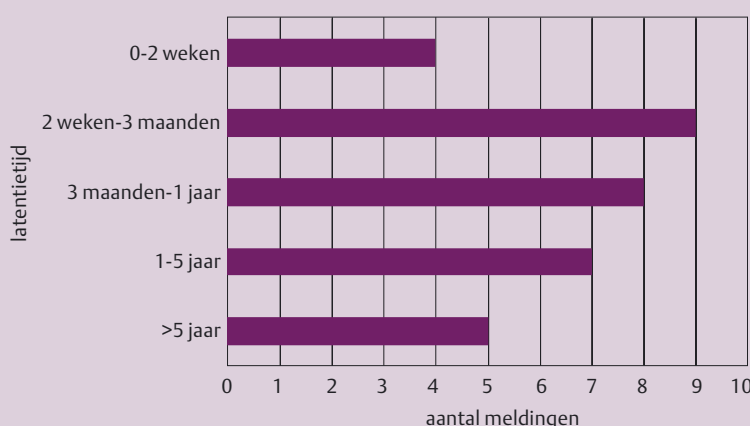
Het risico op ernstige spieraandoeningen is verhoogd bij nierfunctiestoornissen, hypothyreoïdie en neuromusculaire aandoeningen [1, 4]. Ook combinatie met andere geneesmiddelen, zoals gemfibrozil en bezafibraat, kan het risico op myotoxiciteit verhogen. In een studie van Graham e.a. wordt gemeld dat het risico op rabdomyolyse twaalfvoudig verhoogd is bij combinatietherapie met een statine en een fibraat, vergeleken met monotherapie met een statine, met name bij oudere patiënten met diabetes mellitus [5].

Bij statines en gemfibrozil is sprake van zowel een farmacodynamische als een farmacokinetische interactie. De kinetische interactie verloopt waarschijnlijk via uridinedifosfaatglucuronyltransferase. Simvastatine en atorvastatine worden voornamelijk door het leverenzymstelsel

Figuur 1

Meldingen bij Lareb van rabdomyolyse, naar moment van optreden

Het merendeel van de casus trad pas op na de derde uitgifte van het geneesmiddel



CYP3A4 gemetaboliseerd. Krachtige remmers van dit enzym – zoals itraconazol, ketoconazol, erytromycine, claritromycine en HIV-proteaseremmers – kunnen de spiegels van het statine aanzienlijk verhogen. Ook minder krachtige remmers – zoals ciclosporine, verapamil en diltiazem – beïnvloeden de statinespiegel in het bloed. Fluvastatine wordt voor 50-80% gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door CYP3A4. Pravastatine wordt niet via het CYP-systeem gemetaboliseerd en rosuvastatine weinig (circa 10%) en zijn dus minder gevoelig voor CYP-remmers.

Daarnaast zijn er inductoren van CYP3A4 bekend, zoals carbamazepine en rifampicine. Juist wanneer deze middelen gestaakt worden, dient men rekening te houden met een verhoging van de statinespiegel.

Meldingen bij Lareb

Bijwerkingen van statines worden veelvuldig bij Lareb gemeld. In een relatief beperkt deel van de meldingen in er sprake van een ernstige myotoxische bijwerking, zoals een rabdomyolyse. Tussen 1 januari 1994 en 1 december 2005 zijn 54 meldingen van deze bijwerking ontvangen. Het betrof 19 maal een melding op atorvastatine, 5 maal cerivastatine, 1 maal fluvastatine, 10 maal rosuvastatine en 19 maal simvastatine. Uit deze cijfers kunnen geen incidentiecijfers worden afgeleid.

De gemiddelde leeftijd waarop een rabdomyolyse optrad, was 61,2 jaar. Van 48 patiënten was het geslacht bekend, 30 meldingen (62,5%) betroffen een man. Van 33 meldingen is de latentietijd bekend. Opvallend is dat slechts bij 4 meldingen rabdomyolyse optrad in de eerste twee weken van het gebruik van het statine. Tussen twee weken en drie maanden (tweede en derde uitgifte) traden nog eens 9 gevallen van rabdomyolyse op. In 12 gevallen (36,4%) was de latentietijd meer dan een jaar. Het grootste deel trad dus pas op maanden, soms zelfs jaren na de start (figuur 1).

In het merendeel van de gevallen die aan Lareb zijn gemeld, zijn geen risicofactoren bekend. Wel werd 6 maal melding gemaakt van een fibraat in de comedicatie. Een geneesmiddel dat een remming van



Plotselinge, hevige spierpijn kan bij statinegebruikers een teken zijn van myotoxiciteit.

het cytochroom CYP3A4 kan geven, werd 5 maal gemeld in de comedicatie.

Eens veilig, altijd veilig?

Een probleemloze start bij het gebruik van statines garandeert niet dat er in de toekomst ook geen problemen op zullen treden. Verschillende factoren kunnen ertoe bijdragen dat een patiënt die een statine gebruikt, in een later stadium alsnog een ernstige spieraandoening ontwikkelt. Zo kan er na verloop van tijd alsnog een risicofactor voor rabdomyolyse ontstaan, bijvoorbeeld een gestoorde nierfunctie of hypothyreoïdie. Een infectie of een trauma kan, los van het gebruik van een statine, het

risico van rabdomyolyse met zich meebrengen. Daarnaast kan door combinatie met andere geneesmiddelen zoals boven besproken het risico op ernstige spierklachten toenemen. Waakzaamheid blijft daarom altijd geboden, ook al gebruikt iemand een statine al lange tijd zonder problemen! ●

VERANTWOORDING

Dr. Eugène van Puijenbroek: huisarts; Linda Härmark: apotheker; Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

Lareb

Deze rubriek 'De Bijwerking' wordt geschreven in samenwerking met het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en zal terugkomen in elke Special met een farmacotherapeutisch onderwerp. U weet na het lezen wat u een patiënt kunt adviseren wanneer hij last heeft van de besproken bijwerking. Het Lareb is afhankelijk van meldingen en roept de apothekers op om deze veel te blijven sturen. Dit kan via de website www.lareb.nl

**LITERATUUR**

- 1 Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf.* 2000;22:441-57.
- 2 The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 1984;251:365-74.
- 3 Van Leusden HAIM, red. Diagnostisch kompas. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2004. www.dk.cvz.nl/
- 4 Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? *Drug Saf.* 2002;25:649-63.
- 5 Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004;292:2585-90.
- 6 Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289:1681-90.