

## Statines en spierklachten

### Literatuur

Alle statines die in Nederland geregistreerd zijn (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine en simvastatine), zijn geassocieerd met spierklachten. De ernst van de spierklachten varieert van myalgie tot rhabdomyolyse [1,2,3,4,5].

Bij Lareb worden de spierklachten op de volgende manier geclassificeerd:

- *Myalgie*: spierpijn al dan niet met CK-verhoging < 10x bovengrens
- *Myopathie*: spierpijn plus spierzwakte plus CK-verhoging > 10x bovengrens
- *Myositis*: diagnose op basis van het histologische beeld
- *Rhabdomyolyse*: myopathie plus òf myoglobulinurie òf myoglobinaemie

De incidentie van spierklachten bij statines varieert in de literatuur. Het Informatorium [11] noemt incidenties van myopathie en myalgie tussen de 1 en 7%.

In een farmacoepidemiologische studie die onlangs in JAMA verscheen, worden simvastatine, pravastatine en atorvastatine in een populatie van 250 000 patiënten onderling vergeleken met betrekking tot de incidentie van rhabdomyolyse. Er bleek geen verschil tussen de drie te zijn [6]. Fluvastatine, hoewel op de markt verkrijgbaar, werd te weinig gebruikt om in de studie geïnccludeerd te worden. Rosuvastatine was ten tijde van de studie nog niet geregistreerd.

### Risicofactoren

De myotoxiciteit van statines is dosisafhankelijk en kan optreden na maanden tot jaren na de start van de therapie. Het risico is groter bij nierfunctiestoornissen, hypothyreoïdie en neuromusculaire aandoeningen [7,8].

Het gelijktijdige gebruik van een statine met een fibraat verhoogt het risico op myotoxiciteit. In een studie [6] wordt gemeld dat het risico op rhabdomyolyse 12 keer groter is bij combinatietherapie dan bij monotherapie met een statine. Tussen de statines en gemfibrozil is sprake van zowel een farmacodynamische als een farmacokinetische (waarschijnlijk via Uridine diphosphate Glucuronyl Transferase, UGT) interactie.

### Farmacokinetiek en interacties

Simvastatine en atorvastatine worden voornamelijk door het leverenzymstelsel CYP3A4 gemetaboliseerd. Krachtige remmers van dit enzym, zoals onder andere itra- en ketoconazol, erythromycine, clarithromycine en HIV-proteaseremmers, kunnen de spiegels van het statine aanzienlijk (tot tien keer) verhogen.

Ook minder krachtige remmers zoals cyclosporine, verapamil en diltiazem beïnvloeden de statinespiegel in het bloed.

Fluvastatine wordt vooral (50-80%) gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door CYP3A4.

Pravastatine wordt niet en rosuvastatine wordt weinig (ca 10%) via het CYP-systeem gemetaboliseerd en zijn dus minder gevoelig voor CYP-remmers [1-5,9].

Recent gepubliceerd farmacokinetisch onderzoek laat zien dat bij mensen van Aziatische origine een twee keer hogere bloedspiegel van rosuvastatine gezien wordt, in vergelijking met een controlegroep van Kaukasische origine. Mensen van Aziatische afkomst wordt aangeraden een gehalveerde dosis aan te houden (startdosis 5 mg) [9].

### Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme van myotoxiciteit is nog niet bekend. In Thompson *et al.* worden verschillende theorieën besproken. Eén theorie is dat door blokkade van de cholesterol synthese de cholesterolinhoud in de celmembranen vermindert, wat tot instabiliteit van deze cellen kan leiden. Andere theorieën opperen dat een verminderde concentratie van isoprenoïden zoals ubiquinone of regulatoire eiwitten verantwoordelijk zijn voor de spierbeschadiging. Ubiquinone, co-enzym Q10, speelt een belangrijke rol in de oxidatieve fosforylering die plaatsvindt in de mitochondriën. In de literatuur is een klein aantal case reports waarin ubiquinone gebruikt wordt om door statines geïnduceerde myopathie te behandelen. Meer recent onderzoek geeft aanwijzingen dat kleine guanosine trifosfaat (GTP)-bindende eiwitten een rol spelen bij de myotoxiciteit van statines. Deze eiwitten worden geactiveerd door verschillende intermediären, die gevormd worden in de mevalonaat route. Bij activatie zijn ze betrokken bij biochemische processen zoals apoptose en celgroei. Als de eiwitten niet geactiveerd worden, door blokkade van de mevalonaat route door statines, is het mogelijk dat een onjuiste activatie van de eiwitten optreedt, wat tot ongecontroleerde apoptose en daarmee tot pathologische condities kan leiden [10].

### Literatuur:

1. Dutch SPC Lipitor®. <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm> . 7-12-2004.
2. Dutch SPC Lescol®. <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm> . 30-1-0004.
3. Dutch SPC Selektine®. <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm> .16-12-2005.
4. Dutch SPC Crestor®. <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm> . 25-2-0005.
5. Dutch SPC Zocor®. <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm> . 5-1-2005.
6. Graham, D.J. *et al.* Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* **292**, 2585-2590 (2004).
7. Evans, M. & Rees, A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? *Drug Saf* **25**, 649-663 (2002).
8. Ucar, M., Mjorndal, T. & Dahlqvist, R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* **22**, 441-457 (2000).
9. FDA Public Health Advisory on Crestor (rosuvastatin). [http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor\\_3\\_2005.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor_3_2005.htm) 2-3-2005.
10. Thompson, P.D., Clarkson, P. & Karas, R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA* **289**, 1681-1690 (2003)
11. Informatorium Medicamentorum 2004

### Larebpublicaties:

- Mantel-Teeuwisse AK, Klungel OH, Herings RMC, van Puijenbroek EP, Porsius A, de Boer A. Myopathy due to statin/fibrate use in the Netherlands. *Ann Pharmacother* **36**, 1957-1960 (2002)
- van Puijenbroek, E.P., Dekens-Konter J.A.M. Hoe veroorzaken statines myopathie en hoe relevant is deze bijwerking? *Internisten Vademecum* **2** (2002)

