

## STATINES EN SPIERTOXICITEIT

Cerivastatine werd in 2001 wereldwijd van de markt teruggetrokken wegens een groot aantal gevallen van rhabdomyolyse met acuut nierfalen en overlijden [zie Folia september 2001]. De vraag die daarbij opkwam, was of met de andere statines, die ook toxisch zijn voor de spieren, de problemen zo gering zijn dat hun verder gebruik gewettigd is.

Twee recente informaties wijzen er op dat hun verder gebruik inderdaad gewettigd is. Er is vooreerst een nazicht van de rapporten van fatale rhabdomyolyse bij de Amerikaanse *Food and Drug Administration* [*New Engl. J. Med.* **346**, 539-540 (2002)]. Het aantal rapporten bij deze instantie was veel hoger voor cerivastatine dan voor de andere statines, ook wanneer rekening gehouden werd met het aantal voorschriften. Men mag wel de beperkingen van spontane meldingssystemen (o.a. onderrapportering) niet vergeten.

Daarnaast zijn er de resultaten van een evaluatie op Europees niveau van de spiertoxiciteit van de momenteel beschikbare statines in de Europese lidstaten. Het besluit - op basis van de resultaten van preklinische studies, klinische studies en gegevens verzameld na commercialisering - is dat spiertoxiciteit, en zeker rhabdomyolyse, een zeldzaam ongewenst effect is van de nog beschikbare statines, en dat deze toxiciteit waarschijnlijk dosis-afhankelijk is.

In het Europese rapport wordt er wel op gewezen dat de grootte van het risico voor de beschikbare statines mogelijk verschillend is, en dit door onderlinge verschillen in metabolisme en in lipofiliteit.

- Door interacties kunnen de plasmaspiegels van statines stijgen, met verhoogd risico van spiertoxiciteit tot gevolg. Gezien de verschillen in metabolisme gelden sommige interacties enkel voor bepaalde statines. Atorvastatine, lovastatine en simvastatine worden gemetaboliseerd door CYP3A4, en inhibitie van dit CYP iso-enzym door b.v. bepaalde macroliden (vooral erythromycine en clarithromycine), azoolderivaten (vooral ketoconazol en itraconazol), protease-inhibitoren (b.v. indinavir, saquinavir), en pompelmoessap kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van deze drie statines. Waarschijnlijk is voor alle statines het risico van spiertoxiciteit verhoogd bij associatie met ciclosporine, een fibraat of nicotinezuur, maar het juiste mechanisme van deze interacties is niet duidelijk.
- Men denkt dat de spiertoxiciteit bepaald wordt door de mate van weefselpenetratie en dus door de lipofiliteit: atorvastatine, lovastatine en simvastatine zijn meer lipofiel dan fluvastatine; pravastatine is niet lipofiel.

In het Europese rapport wordt voorzichtigheid aanbevolen bij patiënten met predisponerende factoren voor het optreden van rhabdomyolyse: bepaling van de creatinekinase (CK)-spiegels vóór de start van een behandeling met een statine wordt aanbevolen bij patiënten met nierfalen, hypothyreose, persoonlijke of familiale antecedenten van erfelijke spierziekten, antecedenten van spiertoxiciteit met een statine of een fibraat, of alcoholverslaving, en bij

patiënten ouder dan 70 jaar. Er is volgens het Europese rapport op dit ogenblik geen evidentie om tijdens behandeling met een statine, bij asymptomatische patiënten, systematisch het CK of andere spierenzymen te bepalen. Bij optreden van pijn, zwaktegevoel of krampen ter hoogte van de spieren dienen de CK-spiegels wel te worden bepaald, met stoppen van de behandeling wanneer deze meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarden bedragen. Wanneer de symptomen ernstig zijn, dient de behandeling in ieder geval te worden gestopt. Wanneer na stoppen van een statine omwille van spiertoxiciteit, een behandeling met een andere statine - aan de laagst mogelijke dosis - wordt gestart, dient men alert te blijven voor spiertoxiciteit. De bijsluiters van de verschillende specialiteiten in België, zoals in de andere lidstaten van de Europese Unie, zullen in deze zin worden aangepast.

Tenslotte nog enkele opmerkingen. Naast het risico van interacties en de lipofiliteit, moet ook de beschikbaarheid van grote mortaliteitstudies, de keuze van het statine beïnvloeden. Op basis van de momenteel beschikbare mortaliteitstudies kunnen pravastatine en simvastatine aanzien worden als eerste keuze. Hoewel statines volgens de auteurs van een editoriaal [*Brit. Med. J.* **321**, 971-972 (2000)] nog te weinig gebruikt worden door diegenen die er werkelijk baat van kunnen hebben, is voorzichtigheid geboden bij jonge mensen met een laag cardiovasculair risico, bij wie de risico-batenverhouding (en de kosten-batenverhouding) mogelijk minder gunstig is.

### Specialiteitsnamen

Atorvastatine: Lipitor

Cerivastatine: Cholstat, Lipobay (niet meer beschikbaar)

Fluvastatine: Lescol

Lovastatine (niet beschikbaar in België)

Pravastatine: Pravasine

Simvastatine: Zocor

---

### FLASH

- In recente persberichten werd aandacht besteed aan de commercialisering van een andere **repellant tegen teken** op basis van diëthyltoluamide (DEET). Dit product voegt zich toe bij de andere, reeds beschikbare repellants. Zoals in de Folia van mei 2002 vermeld, zijn repellants onvoldoende om zich te beschermen tegen teken. Wanneer toch geopteerd wordt voor een repellant, is een product op basis van DEET een goede keuze, maar men moet er rekening mee houden dat er enkel bescherming is op de plaatsen waar de repellant is aangebracht, en dat de bescherming slechts enkele uren aanhoudt.