

RHABDOMYOLYSE MET FATALE AFLOOP MET SIMVASTATINE

Spiertoxiciteit, met zelden rhabdomyolyse, is een bekend ongewenst effect van alle statines [zie Folia juli 2002]. Het risico neemt toe wanneer tegelijkertijd behandeld wordt met een fibraat, met ciclosporine of met nicotinezuur. Het risico van spiertoxiciteit neemt ook toe bij hogere doses, maar ook door interacties kunnen de plasmaconcentraties van statines stijgen: voor simvastatine en atorvastatine, beiden gemetaboliseerd door CYP3A4, kunnen de plasmaconcentraties stijgen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren, zoals de macroliden erythromycine en clarithromycine, en de azoolderivaten ketoconazol en itraconazol [zie tabel blz. XVIII in het Gecommantarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2005]. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent een melding van rhabdomyolyse, met fatale afloop, tijdens behandeling met simvastatine.

Het ging om een 87-jarige patiënte die sinds ongeveer een jaar behandeld werd met simvastatine (40 mg p.d.; in dit geval de specialiteit Zocor[®]). Omwille van intertrigo werd een behandeling met itraconazol (Sporanox[®]) gestart: 200 mg p.d. gedurende één week. Ongeveer twee en een halve week na stoppen van de behandeling met itraconazol, onder voortgezette behandeling met simvastatine, klaagde de patiënte van spierpijn, in het begin ter hoogte van een knie, nadien veralgemeend; de diagnose van rhabdomyolyse werd gesteld. De creatinekinasespiegels bedroegen bij opname in het ziekenhuis 20.000 IE/l, en deze stegen verder tot 80.000 IE/l; de kaliumspiegel bedroeg 6,9 mmol/l. De nierfunctie van de patiënte ging achteruit, en de patiënte overleed. De antecedenten van de patiënte (myocardinfarct) en de geneesmiddelen andere dan itraconazol (clopidogrel, acetylsalicylzuur, haloperidol, nitraat) die de patiënte nam, lijken geen verklaring te bieden voor de rhabdomyolyse.

Hoogst waarschijnlijk is de spiertoxiciteit uitgelokt door simvastatine. Daarenboven kan niet uitgesloten worden dat itraconazol, door inhibitie van CYP3A4, en in aanwezigheid van een sterk ingekrompen nierfunctie (patiënte van 87 jaar!), geleid heeft tot een stijging van de plasmaconcentraties van simvastatine, en zo een rol heeft gespeeld in uitlokken van de spiertoxiciteit.

Enkele bedenkingen. De dosis simvastatine (40 mg per dag) bij deze bejaarde patiënte - met per definitie een sterk ingekrompen nierfunctie - was hoog. Men kan zich ook afvragen of het niet beter ware geweest, tijdens de behandeling met itraconazol, simvastatine tijdelijk te stoppen. Tenslotte wordt in handboeken over dermatologie bij intertrigo een lokale behandeling aangeraden.