

## Rosuvastatine (en andere statines): verlies de nierfunctie niet uit het oog!

Dat statines ongewenste effecten hebben ter hoogte van de lever en gecontra-indiceerd zijn bij leverinsufficiëntie is vrij algemeen geweten, maar dat er voor sommige statines ook rapporten zijn over een verhoogd risico van ongewenste effecten ter hoogte van de nier, is minder gekend. Deze statines vragen een dosisaanpassing of zijn zelfs gecontra-indiceerd bij nierinsufficiëntie (zie niersymbolen bij de specialiteiten in het Repertorium en de tabel onderaan dit artikel). Een grote **Amerikaanse retrospectieve observationele studie** op basis van elektronische patiëntgegevens brengt dit nogmaals onder de aandacht, specifiek voor **rosuvastatine**.

Bij patiënten met een eerste voorschrift voor rosuvastatine werd tijdens een gemiddelde follow up van 3,1 jaar een licht verhoogd risico van ongewenste effecten ter hoogte van de nieren (hematurie, proteïnurie, maar ook noodzaak tot opstarten van dialyse) vastgesteld ten opzichte van patiënten met een eerste voorschrift voor atorvastatine. Dit risico lijkt toe te nemen naarmate de dosis rosuvastatine hoger is. Deze associatie tussen rosuvastatine-gebruik en hematurie en proteïnurie was reeds gekend bij de marktintroductie van rosuvastatine, maar wordt nu voor het eerst bevestigd door de resultaten van een grootschalige post-marketingstudie. Het observationele en retrospectieve design laat niet toe de causaliteit ervan vast te stellen.



- Observationele studie op basis van elektronische patiëntgegevens van 152 101 nieuwe gebruikers van rosuvastatine en 795 799 nieuwe gebruikers van atorvastatine.
- Gemiddelde follow up: 3,1 jaar

	Incidence rate per 1 000 patiëntenjaren	HR (95%BI)
Hematurie	Rosuvastatine: 9,2 Atorvastatine: 8,6	1,08 (1,04 tot 1,11)
Proteïnurie	Rosuvastatine: 3,2 Atorvastatine: 2,8	1,17 (1,10 tot 1,25)
Noodzaak tot opstarten dialyse	Rosuvastatine: 0,92 Atorvastatine: 0,80	1,15 (1,02 tot 1,30)

- Het risico van hematurie en proteïnurie lijkt toe te nemen met hogere dosissen rosuvastatine (enkel in grafische weergave gerapporteerd, zonder vermelding van cijfers of statistische toets). Voor het risico van opstarten van dialyse worden geen gegevens gerapporteerd in functie van gebruikte dosis.
- Het observationele en retrospectieve design laat niet toe causaliteit vast te stellen. Het is daarnaast niet zeker dat de patiënten die een voorschrift voor een statine kregen, dit ook effectief ingenomen hebben. Ook de kwaliteit van de data-verzameling, die niet specifiek gebeurde met dit onderzoek voor ogen, kan de studieresultaten vertekenen.

Volgens de aanbevelingen van het Amerikaanse Geneesmiddelenagentschap (FDA) waren bij 1 168 patiënten in deze studie (minder dan 1% van de totale groep rosuvastatine-gebruikers) gereduceerde (start)dosissen van rosuvastatine aangewezen op basis van hun nierfunctie. Opvallend is dat bij 80% van deze patiënten toch een te hoge (start)dosis rosuvastatine voorgeschreven werd. 44% van deze patiënten kreeg zelfs een dosis die voor hen gecontra-indiceerd was op basis van hun nierfunctie.








Volgens deze Amerikaanse aanbevelingen bedraagt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie de startdosis

5 mg rosuvastatine eenmaal daags en is de maximale dosis voor deze patiënten 10 mg eenmaal daags.

De Europese aanbevelingen leggen echter grotere beperkingen op: bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is rosuvastatine helemaal gecontra-indiceerd; en ook bij patiënten met matige nierinsufficiëntie is de hoogste dosering (40 mg eenmaal daags) gecontra-indiceerd.

Er zijn hierover geen Belgische gegevens maar het is zeer waarschijnlijk dat ook in België sommige patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie een te hoge dosis rosuvastatine innemen. **Het BCFI roept dan ook op om bij het opstarten en opvolgen van een statinebehandeling niet enkel te focussen op LDL-streefwaarden, maar ook de nierfunctie niet uit het oog te verliezen en indien nodig de dosis van het statine te reduceren (zie tabel onderaan artikel).**

Overigens zijn ook voor **pravastatine** en **simvastatine** dosisaanpassingen aangewezen bij nierinsufficiëntie, zoals in het Repertorium weergegeven met het niersymbool (zie tabel onderaan artikel).

<b>Tabel. Dosisaanpassing van de statines in functie van de nierfunctie</b> (gebaseerd op de SKP's, Martindale, Farmacotherapeutisch Kompas en British National Formulary)			
	Normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie (CrCl > 60 mL/min)	Matige nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 60 mL/min)	Ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 mL/min)
atorvastatine	10-80 mg p.d. in 1 dosis	geen dosisaanpassing noodzakelijk	geen dosisaanpassing noodzakelijk
pravastatine 	10-40 mg p.d. in 1 dosis	startdosis: 10 mg p.d. in 1 dosis; dosisverhoging enkel onder strikt medisch toezicht	startdosis: 10 mg p.d. in 1 dosis; dosisverhoging enkel onder strikt medisch toezicht
rosuvastatine 	5-40 mg p.d. in 1 dosis	startdosis: 5 mg p.d. in 1 dosis max. dosis: 20 mg p.d. in 1 dosis	gecontra-indiceerd
simvastatine 	10-40 mg p.d. in 1 dosis	geen dosisaanpassing noodzakelijk	dosissen hoger dan 10 mg p.d. zorgvuldig te overwegen en waar nodig met voorzichtigheid toedienen
<p>: dosisreductie of contra-indicatie in de SKP reeds geadviseerd vanaf matige nierinsufficiëntie (vanaf een creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst</p> <p>: dosisreductie of contra-indicatie in de SKP geadviseerd bij ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinineklaring van 15 tot 30 ml/min)</p>			

## Bronnen

- Shin JI, Fine DM, Sang Y, Surapaneni A, Dunning SC et al. Association of rosuvastatin use with risk of hematuria and proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Jul 19; ASN.2022020135. Online ahead of print. doi: 10.1681/ASN.2022020135

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.