

Rabdomyolyse bij de combinatie statine + macrolide

S.R. Postma, J.I. van der Spoel, P.H.M. Egbers, E.J.F. Franssen en P.H.J. van der Voort

Kernpunten

- Statinen hebben, door hun pleiotropie, een gunstige invloed op het beloop van sepsis.
- IC-patiënten vertonen orgaanfalen, veranderde farmacokinetiek en polyfarmacie.
- Twee patiënten met gebruik van statinen en macrolide-antibiotica (cytochrom-P450-remmer) ontwikkelden rabdomyolyse.
- De combinatie statinen + macrolide-antibiotica wordt op grond van werkingsmechanisme en farmacokinetiek ontraden bij kritisch zieke patiënten.

Remmers van het enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym-A-reductase (HMG-CoA-reductaseremmers, cholesterol-syntheseremmers, statinen) hebben de behandeling van patiënten met lipidestoornissen en de primaire en secundaire preventie van atherosclerose veranderd. Statinen zijn veilig en worden goed getolereerd door miljoenen patiënten [1]. Hoewel zeldzaam (< 0,2 %), zijn myopathie en rabdomyolyse gevreesde complicaties van statinegebruik [2]. Myopathie en rabdomyolyse kunnen het gevolg zijn van het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die het metabolisme van statinen beïnvloeden [3]. Binnen de intensievecaregeneeskunde is recent de interesse in statinegebruik toegenomen [4-6]. Anti-inflammatoire en immunomodulatoire effecten (pleiotrope effecten) zouden tot een minder ernstig beloop van infecties leiden (relatief risico 0,13; 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,03-0,52) [7, 8]. Gerandomiseerde trials zijn ophanden [6]. De volgende casussen tonen dat bij kritisch zieke patiënten voorzichtigheid is geboden.

Ziektegeschiedenissen

Patiënt A, een 58-jarige man, wordt op de intensievecare-unit (ICU) opgenomen na een ongecompliceerd verlopen *coronary artery bypass grafting* (CABG) en een bullectomie van zijn linker longtop. Hij gebruikt eenmaal daags 60 mg simvastatine wegens hypercholesterolemie, hetgeen in gelijke dosering op de ICU wordt voortgezet. Na een initieel snel herstel, ontwikkelen zich koorts en respiratoire insufficiëntie, waarvoor hij opnieuw kunstmatig wordt beademd. Bacteriologisch onderzoek levert geen verwekker op. Onder de verdenking van een atypische pneumonie wordt hij vijf dagen behandeld met erytromycine viermaal daags 1 g intraveneus. Vijf dagen na het stoppen van het erytromycinegebruik krijgt de urine een 'cola-kleur'. Er blijkt sprake van rabdomyolyse, gezien het gehalte creatininekinase (CK) in serum van 57.200 IE/l (referentie-

Abstract

Rhabdomyolysis by combined treatment with statin and macrolide antibiotic

Statins are frequently used as lipid-lowering drugs. Their pleiotropy also makes them beneficial for patients who develop sepsis. As a consequence, intensivists are inclined to continue statin therapy in patients with sepsis. We describe two intensive care patients who developed rhabdomyolysis during combined treatment with simvastatin and erythromycin. Erythromycin, as an inhibitor of cytochrome P450, increases the risk of statin-related rhabdomyolysis. The combination of macrolide antibiotics and statins should therefore be avoided in intensive care.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(2):45-47

waarde < 200 IE/l). De uitgebreide differentiaaldiagnose van rabdomyolyse is weergegeven in tabel 1. Elektrolyt- of metabole stoornissen worden uitgesloten. Evenmin zijn er aanwijzingen voor infecties of myositis. De meest waarschijnlijke oorzaak is een medicamenteuze: het gebruik van simvastatine in combinatie met erytromycine. Het gebruik van simvastatine wordt dan ook gestaakt. Het beloop wordt gecompliceerd door acuut nierfalen, waarvoor continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH) noodzakelijk is. Na zeventien dagen CVVH herstelt de nierfunctie zich geheel. Na stoppen van het simvastatinegebruik en starten van CVVH stijgt het CK-gehalte aanvankelijk door tot 96.400 IE/L, waarna het uiteindelijk, na twintig dagen, normaliseert. De persisterende koorts, waarvoor aanvankelijk erytromycine is toegediend, blijkt uiteindelijk te berusten op een prostatitis op basis van een *Pseudomonas*-infectie. Deze wordt succesvol behandeld met ciprofloxacine. Pas drie maanden na de operatie kan deze patiënt de ICU verlaten. Patiënt B, een 60-jarige man, wordt opgenomen op een ICU elders wegens een pneumonie waarvoor hij wordt behandeld met amoxicilline + clavulaanzuur, ciprofloxacine en co-trimoxazol en kunstmatige beademing. De voorgeschiedenis vermeldt diabetes mellitus type 2 en een jaar eerder CABG en aortaklepverving. De thuismedicatie bestaat uit orale antidiabetica en simvastatine. De dosering van simvastatine is kort voor opname verhoogd van 40 naar 80 mg per dag. Op de dag van opname wordt nog 40 mg simvastatine gegeven. Daags na opname wordt gestart met erytromycine 250 mg intraveneus elke twaalf uur om de maagontlediging te stimuleren, in totaal drie giften. De nierfunctie is op dat moment al verminderd (serumcreatininegehalte van 150 µmol/l). Sputum- en bloedkweken leveren geen verwekkers op. Twee dagen na opname wordt een CK-gehalte van 572 IE/l gemeten. Vijf dagen na opname worden sterk gestegen ASAT- en LDH-waarden gevonden en blijkt het CK-gehalte 65.668 IE/l. Bij deze rabdomyolyse ontstaat een acute oligurie

nierinsufficiëntie die nierfunctievervangende therapie noodzakelijk maakt, waartoe patiënt B naar onze afdeling wordt overgeplaatst. Hij wordt behandeld met CVVH en ondersteunende therapie ten behoeve van circulatie en ventilatie. Er treden geen nieuwe complicaties op. Na tien dagen is de nierfunctie hersteld en is de patiënt respiratoir suffiëent en circulatoir stabiel, zodat terugplaatsing naar het oorspronkelijke ziekenhuis kan plaatsvinden.

Beschouwing

De meest voorkomende bijwerkingen van statinen zijn gastro-intestinale klachten, dyspepsie, hoofdpijn, myalgie, klachten aan het centraal zenuwstelsel en slaapproblemen [9]. Hepatotoxiciteit en skeletspierabnormaliteiten, variërend van benigne myalgie tot myopathie, zijn de belangrijkste bijwerkingen [10]. Indien statinen voorgeschreven worden als monotherapie is de incidentie van myopathie 0,1-0,5 % en dosisafhankelijk, de incidentie van rabdomyolyse is dan 0,04-0,2 % [9].

De manier waarop statinen myopathie en rabdomyolyse veroorzaken is niet precies bekend. Statinen interfereren met de synthese van cholesterol, een essentieel onderdeel van de celmembranen. Daarnaast wordt verondersteld dat statinen de synthese van co-enzym Q10 (CoQ10, ubiquinon) kunnen remmen [11]. CoQ10 speelt een belangrijke rol tijdens de oxidatieve fosforylering van de spiercel, waarbij adenosinetriphosfaat geproduceerd wordt. De statine-geïnduceerde reductie van CoQ10 zou spierschade en zelfs celdood kunnen veroorzaken [11]. De oxidatieve fosforylering verloopt via een aantal elektronendragers en grote eiwitcomplexen. Deze complexen bevinden zich in de binnenmembranen van het mitochondrion [12]. Patiënten met sepsis hebben een gestoorde oxidatieve fosforylering, waarop het potentieel gunstige effect van statinen bij deze patiënten zou kunnen berusten.

De beide beschreven casussen hebben gemeen dat er een verhoogde spiegel van simvastatine werd bereikt. Hierbij spelen drie factoren een rol: orgaanfalen, dosis en remming van het metabolisme. Myopathie en progressie tot rabdomyolyse zijn spiegelafhankelijk. De hoogte van de spiegel wordt bepaald door de balans van dosering en metabolisme. Als statinen gecombineerd worden met medicamenten die ook toxisch zijn voor de spiercel of die de plasmaconcentratie van statinen verhogen, neemt de kans op myopathie en rabdomyolyse toe (tabel 2) [10]. Met uitzondering van pravastatine worden alle statinen hepatisch en intestinaal gemeta-

Tabel 1

Oorzaken van rabdomyolyse

Traumatisch

- compressie/druk necrose
- direct spiertrauma, inclusief excessief spiergebruik (zware inspanning, status epilepticus)
- elektrische verwonding
- ischemische reperfusie
- ernstige brandwonden

Niet-traumatisch

- diabetisch hyperosmolair non-ketonisch coma en keto-acidose
- druggebruik (amfetaminen, heroïne)
- excessief spiergebruik (insulten, tremoren)
- overmatig alcoholgebruik
- genetische stoornissen (abnormaal koolhydraat- en vetmetabolisme)
- hypo- en hyperthermie
- hypothyreoïdie
- hyponatriëmie
- hypokaliëmie
- hypofosfatemie
- infecties (influenza, hiv, legionella, streptokokken, salmonella)
- immunologische stoornissen (polymyositis, dermatomyositis)
- medicatie (corticosteroiden, HMG-CoA-reductaseremmers, fibraten, antidepressiva, benzodiazepinen, antipsychotica, neuromusculaire remmers, anaesthetica, lithium)
- maligne neurolepticasyndroom
- maligne hyperthermie

boliseerd via cytochroom P450 (CYP). De CYP-iso-enzymen worden onderverdeeld aan de hand van aminozuursequentie. CYP3A4 en in mindere mate CYP2C9 zijn de verantwoordelijke iso-enzymen voor de afbraak van de meeste statinen. Macrolide-antibiotica remmen CYP3A4 en daarmee het metabolisme van de statinen die CYP3A4-substraat zijn. Simvastatine is CYP3A4-substraat en remmer. In onze casus zorgde deze competitieve remming van CYP3A4 door erytromycine voor een verhoging van de simvastatineconcentratie

Tabel 2

Medicamenten die het risico op myopathie en rabdomyolyse vergroten indien gelijktijdig met statine gebruikt

Macrolide-antibiotica

- azitromycine
- claritromycine
- erytromycine

Anticoagulantia

- warfarine (maar niet acenocoumarol)
- dicoumarol

Antimycotica

- itraconazol
- ketoconazol

Calciumantagonisten

- diltiazem
- verapamil

Immunosuppressiva

- ciclosporine

Antidepressiva

- nefazodon

Glycosiden

- digoxine

Fibraten

- gemfibrozil

Vitaminen

- nicotinezuur

Proteaseremmers

- amprenavir
- indinavir
- nelfinavir
- ritonavir
- saquinavir

[9, 13]. Patiënt A is vijf dagen gelijktijdig met simvastatine en erytromycine behandeld geweest. Patiënt B ontving anderhalve dag een relatief lage dosering van erytromycine nadat het simvastatinegebruik was gestaakt – maar waarschijnlijk was de concentratie van simvastatine nog aanzienlijk verhoogd door de op dat moment al verminderde nierfunctie. Erytromycine wordt, sinds cisapride niet meer verkrijgbaar is, vaker op de ICU gebruikt als prokineticum [14, 15]. Door het geringe metabolisme van pravastatine door CYP-enzymen is spiegelverhoging als gevolg rbdomyolyse minder waarschijnlijk. Andere geneesmiddelen die CYP3A4 niet remmen maar net als statinen een substraat zijn, zullen in principe geen verhoogde kans op rbdomyolyse geven.

Gezien de gunstige effecten van statinen op het klinische beloop bij patiënten met bacteriële infecties, zou men kunnen overwegen statinen in te zetten bij de behandeling van sepsis [6]. Het veronderstelde werkingsmechanisme is remming van endotheliumceldisfunctie met als gevolg up-regulering van stikstofoxidesynthese door endotheelweefsel en blokkering van immuuncelreceptoren. Ook het positieve effect op oxidatieve fosforylering tijdens sepsis zou gunstig zijn [4, 16]. Maar gezien de hoge incidentie van nier- en leverfunctiestoornissen dient men vooralsnog terughoudend te zijn en macrolide-antibiotica (alsmede andere remmers van CYP3A4) niet met statinen te combineren. Gezien de beschreven metabole processen is deze interactie het sterkst voor simvastatine. Deze waarschuwing staat weliswaar ook in de bijsluitertekst voor simvastatine vermeld, maar de klinische kennis van deze interactie is vooralsnog onvoldoende gebleken. Omdat pravastatine geen CYP3A4-substraat is, heeft dit middel op theoretische gronden een lichte voorkeur in een setting met verhoogde kans op rbdomyolyse en gelijktijdig gebruik van CYP-enzymremmers.

S.R. Postma: arts-assistent; P.H.M. Egbers: intensivist; Afdeling intensieve geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden.

J.I. van der Spoel en dr. P.H.J. van der Voort: intensivisten; Afdeling intensieve geneeskunde; dr. E.J.F. Franssen: ziekenhuisapotheker; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

Correspondentie: dr. P.H.J. van der Voort, p.h.j.vandervoort@olv.gn.nl.

LITERATUUR

- 1 Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:553-64.
- 2 Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):95C-7C.
- 3 Antons KA, Williams CD, Baker SK, et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med.* 2006;119:400-9.
- 4 Corona A, Raimondi F, Singer M. Statin use and mortality in the bacteremic critically ill patient. *Crit Care Med.* 2006;34:1270-2.
- 5 Almog Y, Novack V, Eisinger M, et al. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med.* 2007;35(2):372-8.
- 6 Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, et al. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis.* 2006;6:242-8.
- 7 Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation.* 2004;110:880-5.
- 8 Schmidt H, Hennen R, Keller A, et al. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32:1248-51.
- 9 Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1096-107.
- 10 Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ.* 1999;161:1281-6.
- 11 Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:226-9.
- 12 Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Metabolism of carbohydrates, and formation of adenosine triphosphate. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 772-80.
- 13 Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* 2001;35:26-31.
- 14 Corke C. Gastric emptying in the critically ill patient. *Crit Care Resusc.* 1999;1:39-44.
- 15 Reignier J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, et al. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2002;30:1237-41.
- 16 Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP, et al. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med.* 2006;34:1080-6.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Individuele factoren voorspellen farmacokinetische variatie van mycofenolzuur

Jos Kosterink

De farmacokinetiek van mycofenolzuur (MPA), de actieve immunosuppressieve component van de prodrug mycofenolaatmofetil (MMF), is uitgebreid onderzocht bij niertransplantatiepatiënten. Uit deze onderzoeken is onder meer gebleken dat er een relatie is tussen de *area under the curve* (AUC_{12h}) van MPA en het risico van acute afstoting.

Tevens laten de studies zien dat er een grote interindividuele variatie in farmacokinetiek is. Daarnaast wordt de farmacokinetiek gecompliceerd door een toename van de blootstelling aan MPA met 30-50 % tussen de eerste week en de periode 1-6 maanden na transplantatie. De reden is een verminderde klaring van MPA.