

# Et tilfælde af svær rabdomyolyse efter længerevarende overdosering med simvastatin

Reservelæge Tine Greve

Storstrømmens Sygehus, Næstved, Medicinsk Afdeling

## Resume

En 57-årig kvinde indtog fejlagtigt en firedobbelt (320 mg dagligt) dosis simvastatin gennem 18 dage efter at have skiftet fra original- til kopimedicin. Hun blev indlagt med svær rabdomyolyse og behandlet med forcerede diureser. Patientens nyrefunktion blev ikke påvirket, men muskellkraften var kompromitteret og var ikke normaliseret efter seks måneder. Mekanismen for statinmedieret rabdomyolyse er ikke klarlagt, men tidlig diagnose er vigtig for at undgå sequelae. Ved uforklarlige muskelsmerter hos en patient i statinbehandling skal behandlingen seponeres, og kreatininasen måles.

Statiner bruges for at sænke risikoen for hjerte-kar-sygdomme som følge af hyperkolesterolemie. Muskelsmerter er et kendt og ikke sjældent forekommende fænomen, men da rabdomyolyse er en sjælden, men livsfarlig tilstand med en dødelighed på ca. 10%, har vi fundet det af interesse at berette om et tilfælde med længerevarende muskelskade efter accidentiel indtagelse af en overdosis af simvastatin gennem længere tid.

## Sygehistorie

En 56-årig kvinde blev indlagt med universel kraftnedsættelse, ømhed i muskelog og mørkfarvet urin. Hun havde i 18 dage indtaget simvastatin 80 mg  $\times$  4 (normal døgndosis er 20-40 mg op til maks. 80 mg), indikationen var sekundær profylakse efter et hjerteinfarkt. Ved skift fra Zocor (simvastatin) (i blisterpakninger) til kopipræparatet Simvastatin (simvastatin) (i tabletdåse) tog patienten fejl af disse og Selo-Zok (metoprolol), og indtog fire simvastatin og ingen metoprolol (Figur 1).

Figur 1. Ved skift fra Zocor (simvastatin i blisterpakninger) til kopipræparatet Simvastatin (simvastatin i tabletdåse) tog patienten fejl af disse og Selo-Zok (metoprolol) og indtog fire simvastatin og ingen metoprolol.



Ud over simvastatin tog hun ikke noget andet medicin end Hjertemagnyl (acetylsalicylsyre) i denne periode, og hun havde et alkoholforbrug på et par genstande dagligt. Ca. ti dage efter påbegyndelsen af overdoseringen fik hun muskelsmerter, kraftnedsættelse uden sideforskel og mørkfarvet urin. Muskelsmerterne blev med nogen effekt behandlet via egen læge med ibuprofen. På 18.-dagen havde hun kvalme og opkastninger og holdt derfor op med at spise pillerne, og hun blev indlagt via egen læge på 21.-dagen under diagnosen obs. rabdomyolysis. Ved ankomsten havde hun smerter fra alle muskelgrupper og nedsat kraft (kunne kun gå med støtte af to personer). Paraklinisk fandt man kreatin kinase forhøjet 25414 U/l (normal 50-150 U/l) stærkt forhøjet kreatin kinase-myokardiefraktion (CK MB)  $>$  600  $\mu$ g/l, laktatdehydrogenase 1.864 U/l og alanintransaminase 522 U/l og serumværdier af kreatin, karbamid, kalium, ioniseret calcium, basisk fosfatase og bilirubin inden for klinisk biokemisk afdelings referenceområde. Kreatininkinasen steg fortsat og nåede sit maksimum med en værdi på 55.435 U/l fem dage efter, at simvastatinindtaget var stoppet. Rabdomyolyse defineres som kreatin kinase over 10.000 U/l og muskelsmerter [1]. Behandlingen bestod af forcerede diureser i form af intravenøs isoton NaCl, peroral væske på i alt 6-8 l pr. døgn, furosemid, måling af diureser og visuel inspektion af urinen. Patienten blev udskrevet efter 16 dages indlæggelse med universel kraftnedsættelse til fortsat genoptræning i fysioterapeutisk regi. På dette tidspunkt var urinen normalfarvet og kreatininkinasen var næsten normal (194 U/l). Den videre behandling bestod i ambulans fysioterapi i tre uger og hjemmetræning. Behandlingen af patienten blev afsluttet fra medicinsk ambulatorium seks måneder efter udskrivelsen, og hun havde på dette tidspunkt vedvarende smerter i benene ved anstrengelse, kompromitteret funktion i form af problemer med at rejse sig fra hugsiddende stilling og problemer ved trappegang.

## Diskussion

Rabdomyolyse efter statinbehandling er beskrevet i fire prospektive, randomiserede studier med statiner [2] og i kasuistiske meddelelser, men er aldrig beskrevet i Danmark. Man ved, at der er en dosissammenhæng mellem statinindtag og rabdomyolyse, så jo højere dosis statin, der indtages, jo større er sandsynligheden for rabdomyolyse [3]. Statinmedieret rabdomyolyse er påvirkelig af serumniveau af statin, som hænger sammen med nedbrydningen i leveren. Nedbrydningen i leveren hæmmes af forskellige lægemidler blandt andet af ciclosporin og makrolid antibiotika. Virkningsmekanismen for statinmedieret rabdomyolyse er ikke klarlagt. Det er fore-

slået, at når serumkolesterol falder, skulle der indbygges mindre kolesterol i cellemembranerne, hvorved cellerne lettere skulle lysere. En anden mulighed er statininduceret mitokondriedysfunktion, og en tredje er en stimulation af cellulær apoptose (programmeret celledød) [1].

Når muskelcellerne lysere, frigøres myoglobin og muskelenzymer. Myoglobin er nefrotoksisk og udskilles med urinen. Der ses normalt en (i hvert fald forbigående) nyrepåvirkning bedømt på stigende kreatinin, men muskelkraften genvindes fuldstændigt hos de fleste [4].

Det usædvanlige ved denne patient er, at selv om kreatininkinaseværdierne har været fem gange over grænsen for rabdomyolyse og 360 gange over normalniveau, er der ikke set nyrepåvirkning, men derimod en længerevarende og måske irreversibel muskelpåvirkning.

Muskelsmerter hos en patient i statinbehandling kan meget vel være relateret til behandlingen. Ved uforklarlige muskelsmerter hos en patient i statinbehandling skal behandlingen seponeres, og kreatinkinasen måles [1].

## Summary

Tine Greve:

### **Case of severe rhabdomyolysis after protracted overdose of simvastatin**

Ugeskr Læger 2008;170(38):2981

The mechanisms of statin-induced muscle injury are not fully understood, and early recognition of statin myopathy is critical in order to prevent serious sequelae. The case of a 57-year-old woman who had accidentally taken a quadrupled dose of simvastatin over a period of 18 days is presented. The patient was admitted to hospital with severe rhabdomyolysis and treated with forced diuresis. Despite the rhabdomyolysis, the patient's kidney function was not affected, but reduced muscle function was observed which was still not fully regained 6 months later.

---

Korrespondance: *Tine Greve*, Abildvang 82, DK-2700 Brønshøj.  
E-mail: tinegreve@hoiby.dk

Antaget: 7. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy JAMA 2003;289:1681-90.
2. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ et al. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clinical Therapeutics* 2006;28:26-35.
3. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97[suppl]:52c-60c.
4. Strandgaard S. Rabdomyolyse og myoglobinuri. I: Hansen NE, Haunsø S, de Muckadell OBS, red. *Medicinsk kompendium* 16 udgave. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004:2049-51.