

Myopati og rabdomyolyse efter behandling med simvastatin, amlodipin og roxithromycin

Sara Lyngby Skovbølling & Mette Lindelof

KASUISTIK

Neurologisk Afdeling,
Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V04140212

Simvastatin er det mest brugte kolesterolsænkende præparat i Danmark. Det er velbeskrevet, at simvastatin kan være myotoksisk. Muskelbivirkningerne strækker sig fra lette myalgier til mere alvorlige og sjældne komplikationer i form af myopati og rabdomyolyse (0,01-0,1%). Bivirkningerne er dosisafhængige [1].

Farmakokinetisk metaboliseres simvastatin i leveren via enzymet CYP3A4, som er en del af enzym-systemet cytokrom P450. Metaboliseringen af præparatet hæmmes ved samtidig behandling med andre præparater, der hæmmer samme system, og derfor øges risikoen for bivirkninger væsentligt [2, 3].

Vi beskriver en patient med simvastatinmyotoksicitet og rabdomyolyse på grund af medikamentelle interaktioner.

SYGEHISTORIE

En 71-årig selvhjulpemand med hypertension og type 2-diabetes med nefropati blev indlagt pga. tab af gangfunktionen og diffuse muskelsmerter, der var udviklet over få dage. Han havde forud for dette igennem et år haft kraftnedsættelse og mathed samt et utilsigtet væggtab på 20 kg. Han var udredt med helkrops-PET-CT uden malignitetssuspicio.

Ved indlæggelsen fandt man atrofi af den proksimale muskulatur på over- og underekstremiteterne (**Figur 1**) samt kraftnedsættelse, svage reflekser og bevaret sensibilitet overalt. Han havde ved indlæggelsen været i medicinsk behandling for hypertension med amlodipin 10 mg dagligt igennem to år og med simvastatin 80 mg dagligt igennem halvandet år. Ved gennemgang af hans digitale medicinprofil fremgik det, at han to uger forud for indlæggelsen var sat i behandling med roxithromycin 300 mg dagligt i syv dage mod infektion.

MR-skanning af neuroaksen foretaget på mistanke om medullær affektion viste normale forhold. Biokemisk sås der forhøjet kreatinkinaseniveau på 4.420 mikromol/l og forhøjet myoglobinniveau på 29.500 mikrogram/l, hvilket er foreneligt med rabdomyolyse. Resultaterne af en efterfølgende elektro-myografi var forenelig med myopati. Simvastatinbehandling blev seponeret kort efter indlæggelsen, og der sås et fald i muskelenzymer over de følgende dage. Patientens tilstand bedredes, og han kunne efter en kortere indlæggelse udskrives selvhjulpemand og med genetableret gangfunktion til videre ambulante fysioterapi.

DISKUSSION

Muskelpåvirkningen som bivirkning af simvastatin er som ved andre toksiske myopatier primært proksimal. Man kender ikke den præcise virkningsmekanisme bag myotoksiciteten, men man ved, at den er dosisafhængig, og der er i studier beskrevet op til fem gange øgede forekomster af rabdomyolyse ved dosisøgning fra 40 til 80 mg dagligt [1, 4]. Ved utilstrækkelig effekt bør der i stedet skiftes til det mere potente atorvastatin.

Øvrige risikofaktorer er kvindeskøn, alder over 70 år og lever- eller nyresygdom [3].

Patienten var i dette tilfælde både ældre end 70 år og havde diabetes med nefropati. Han havde dermed flere risikofaktorer for at udvikle myotoksicitet på grund af simvastatinbehandling alene.

Amlodipin er en hyppigt benyttet calciumantagonist mod hypertension, den hæmmer CYP3A4 og har derfor potentiale til at interagere med simvastatin. Der anbefales på www.medicin.dk en maksimal dosis

 FIGUR 1

Patient med atrofi af den proksimale muskulatur på over- og underekstremiteterne.



af simvastatin på 20 mg dagligt ved samtidig behandling med amlodipin. Hos patienten i sygehistorien udvikledes der over et år en progredierende proksimal myopati med muskelatrofi som følge af behandling med 80 mg simvastatin og amlodipin.

Makrolider er en bredspektret gruppe antibiotika, som ofte benyttes til behandling af flere typer infektioner. Nogle makrolider, heriblandt roxithromycin, er potente hæmmere af CYP3A4. En samtidig behandling med disse præparater og simvastatin giver øget risiko for myopati og rhabdomyolyse og frarådes [2].

Rhabdomyolyse er en potentielt livstruende tilstand forårsaget af muskelnekrose og udsivning af muskelenzymer og andre intracellulære bestanddele til blodbanen. Der ses en abrupt stigning af kreatinkinase-, myoglobin- og oftest også kalium-, calcium- og fosfatniveau [2, 3, 5].

Patienten i sygehistorien, der allerede havde en kronisk simvastatinmyopati, fik som følge af roxithromycinbehandling rhabdomyolyse og tab af gangfunktionen over få dage. Vi ønsker med denne kasuistik at skærpe opmærksomheden på de interaktioner og bivirkninger, der kan følge behandling med simvastatin. Simvastatinudløst myopati kan begrænses ved at øge opmærksomheden på patienter med risikofaktorer og hæmmet evne til at metabolisere stoffet. Hos især disse patienter må det overvejes, om man kan undgå koadministration af præparater, der interagerer med metaboliseringen af simvastatin under hensyn til patientens øvrige komorbiditet.

SUMMARY

Sara Lyngby Skovbølling & Mette Lindelof:

Myopathy and rhabdomyolysis after treatment with simvastatin, amlodipine, and roxithromycin

Ugeskr Læger 2014;176:V04140212

This is a case report of a 71-year-old male with known diabetes, hypertension and diabetic nephropathy who over the course of one year developed an unrecognized myopathy due to concomitant treatment with high-dose simvastatin and amlodipin. Due to rhabdomyolysis he was after seven days of treatment with roxithromycin admitted to hospital with loss of the ability to walk. We wish to raise awareness of the potentially severe side effects of simvastatin and to emphasize that these can be limited by increased attention to patients with risk factors and to interactions with other drugs.

KORRESPONDANCE: Sara Lyngby Skovbølling, Neurologisk Afdeling, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: saralyngby@gmail.com

ANTAGET: 15. juli 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. oktober 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:54-61.

2. Patel AM, Shariff S, Bailey DG et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic co-prescription: a population-based cohort study. *Ann Int Med* 2013;158:869-76.
3. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Int Med* 2012;23:317-24.
4. Backes JM, Howard PA, Ruisinger JF et al. Does simvastatin cause more myotoxicity compared with other statins? *Ann Pharmacother* 2009;43:2012-20.
5. Fallah A, Deep M, Smallwood D et al. Life-threatening rhabdomyolysis following the interaction of two commonly prescribed medications. *Australas Med J* 2013; 6:112-4.