

Adembenemende effect statines: schaduwzijde geneesmiddelen

Geneesmiddelen kunnen naast het beoogde effect ook allerlei bijwerkingen veroorzaken. Er is een hele lijst waarvan bekend is dat ze een zogenaamd drug-induced interstitiële longaandoening (DI-ILD) kunnen veroorzaken. Een bekend voorbeeld daarvan is amiodaron, een middel tegen ernstige hartritmestoornissen. Dat statines ook in verband worden gebracht met dergelijke beelden (statin-induced interstitial pneumonitis) is minder bekend.

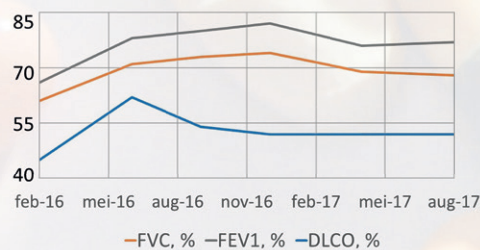
DOOR: DR. PETAL WIJNEN

Bij de classificatie van longfibrose wordt veel aandacht besteed of er wellicht sprake is van een auto-immuunaandoening of reumatische aandoening. Goed uitvragen van het beroep en eventuele blootstelling aan triggers of stoffen die in verband zouden kunnen staan het ontwikkelen van fibrose verschaft ook belangrijke informatie. Tevens speelt aanleg (erfelijkheid) een belangrijke rol bij het wel of niet adequaat kunnen verwerken van verschillende geneesmiddelen. Als iemand met longfibrose zich presenteert is het cruciaal om geïnformeerd te zijn over de familie. Heeft iemand in de familie wellicht ook een vorm van longfibrose? Uiteraard wordt het geneesmiddelengebruik ook geïnventariseerd. Zo is bekend dat gebruik van zelfs één kuur nitrofurantoïne ook jaren later nog tot een bepaalde vorm van longfibrose kan leiden. Dit benadrukt het belang van het goed geïnformeerd zijn van niet alleen de huidige medicatie, maar ook de medicatiegeschiedenis van iemand.

Ziektegeschiedenis

Een 73-jarige man meldde zich met toenemende dyspnoe

met name bij inspanning en verminderde inspanningstolerantie. Hij vertelde dat hij steeds meer moeite had bij het uitvoeren van zijn grootste hobby: wandelen. Hij had wat last van kriebelhoest, geen koorts of andere klachten. Hij was cardiaal belast, eerder gedotterd, had vier stents gekregen en een hartinfarct doorgemaakt in 2010. Hij rookte niet, had geen huisdieren en geen bijzondere blootstellingen. Op het moment dat hij zijn klachten presenteerde (eind 2015) gebruikte hij amlodipine 10 mg per dag (dd), carbasalaatcalcium 100 mg dd, simvastatine 40 mg dd (opgehoogd in 2010 na



Figuur 1. Longfunctiebeloop (percentage van de norm) van februari 2016 tot laatste controle augustus 2017. FVC= Forced Vital Capacity; FEV1=Forced Expiratory Volume in 1 seconde; DLCO= Diffusiecapaciteit voor CO (diffusing capacity for carbon monoxide).



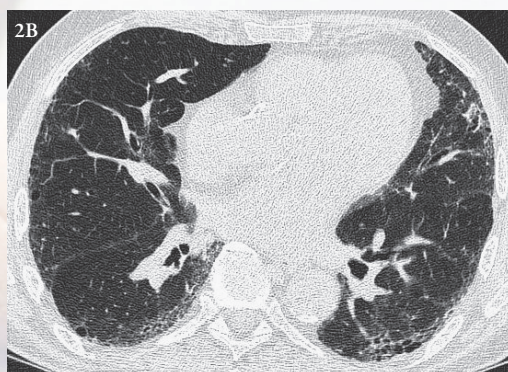
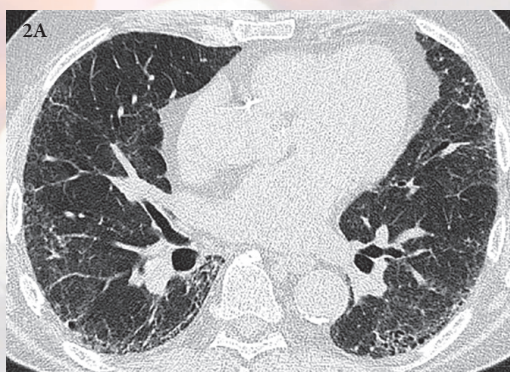
Petal Wijnen (1963) werd geboren in Heerlen en werkt sinds 1985, na een studie HLO klinische chemie te Sittard, als analiste in het Centraal Diagnostisch Laboratorium (CDL) van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+). Gestart als medewerkster algemene chemie, werkte ze naderhand als speciaal analiste op de afdeling klinische chemie met aandachtsgebied farmacogenetica en PCR-technieken. Na een afgerond promotieonderzoek naar de invloed van DNA polymorfismen op het krijgen en het verloop van longaandoeningen, werkt ze sinds 5 jaar als postdoc research analiste in het CDL. Ze is (co-) auteur van meer dan 50 wetenschappelijke publicaties en lid van het ILD care foundation research team. e-mail: petal.wijnen@mumc.nl.

zijn hartinfarct; van 1999 tot 2010 gebruikte hij 20 mg dd) en metoprolol 50 mg dd. Zijn oudere broer bleek bekend met idiopathische longfibrose (IPF), waarvoor hij al enige tijd werd behandeld met pirfenidon. Lichamelijk onderzoek leverde weinig bijzonderheden op behoudens wat 'crackels' over beide basale longvelden. Zijn longfunctie was duidelijk achteruit gegaan (zie figuur 1).

Op de HRCT is subpleurale en basale reticulatie te zien. Er is sprake van een discrete gradiënt, tractie bronchiectasieën, en gering honeycombing. Volgens de Raghu

criteria is dit consistent met UIP/ FPF (Figuur 2A).

Om te bepalen of de gebruikte geneesmiddelen wellicht een rol speelden in het beloop van het ziekteproces werd genotypering van een aantal cytochroom P450 (CYP) enzymen uitgevoerd. Deze CYP enzymen zorgen voor de afbraak of omzetting van zo'n 60% van geneesmiddelen die in de lever verwerkt worden.¹ Uit de genotypering bleek dat dat deze patiënt een verminderde, maar nog wel aanwezige, werking van de enzymen CYP2C9 (*1/*2) en CYP2C19 (*1/*2) had.



Figuur 2. De HRCT laat een beeld zien consistent met usual interstitiaal pneumonia (A), een jaar later is er geen sprake van progressie, maar wel afname van de matglasgebieden.

Beloop

Aangezien zijn broer IPF heeft werd tijdens het multidisciplinair overleg de conclusie getrokken dat hier sprake is van familiare longfibrose. Dat betekende dat ook hij in aanmerking kwam voor antifibrotische therapie. Tegelijkertijd werd de simvastatine gestaakt en startte hij op proef, onder goede controle van zijn cholesterol, met rode gist rijst (RGR), een voedings-supplement van rode gefermenteerde rijst, capsules. Deze bevatten monacoline K, een natuurlijke vorm van lovastatine.^{3,4}

Bij de beschreven patiënt werd gedacht aan een mogelijk negatief effect van simvastatine op zijn longaandoening (drug-induced interstitial pneumonitis t.g.v. simvastatine). In de literatuur zijn meerdere van dergelijke ziektegeschiedenissen beschreven.² Tot op heden is er nog geen duidelijke pathofysiologische beschrijving van te vinden en ook over de frequentie van voorkomen is weinig bekend. Het is belangrijk om goed naar het metabolisme van de verschillende geneesmiddelen te kijken, de interactie in geval van gebruik van meerdere geneesmiddelen door een patiënt en ook de genotypering daarbij te betrekken. Dat is het belang van 'Personalized Medicine' ofwel geneeskunde op maat. Simvastatine wordt via CYP3A4 omgezet naar de werkzame stof.

Deze patiënt gebruikte ook amlodipine, een middel dat ook via CYP3A4 verwerkt wordt. Dat bekend dat als er meerdere middelen via dezelfde route verwerkt moeten worden, ze met elkaar in competitie gaan en elkaar als het ware 'in de weg zitten'. Doordat de amlodipine het afbraakproces tegenwerkt/afremt, wordt simvastatine minder goed/snel omgezet, waardoor de oorspronkelijke stof in een hoger dan wenselijke spiegel aanwezig is. Dit betekent ook dat de werkzame stof minder (snel) beschikbaar komt, of ook nog te hoog wordt aangezien de spiegel van de oorspronkelijk stof veel te hoog is geworden. Dit alles kan uiteindelijk de maximale

concentratie van simvastatine met een factor 1.3 tot 1.9 doen toenemen en vervolgens tot schade leiden.⁵ Van 1999 tot 2010 gebruikte hij de maximale geadviseerde dosis - bij de combinatie met amlodipine - te weten 20 mg simvastatine per dag. Vanaf 2010 gebruikte hij 40 mg per dag. Naast dosisreductie kan als alternatief voor simvastatine bijvoorbeeld aan rosuvastatine worden gedacht.

RGR capsules bevatten vaak 10 mg lovastatine wat overeenkomt met 5 mg simvastatine. Het aanwezige monacoline K in RGR wordt ook via CYP3A4 verwerkt, maar al intestinaal en niet zoals simvastatine alleen door de lever. Hierdoor is het minder gevoelig voor beïnvloeding door CYP3A4 remmers. RGR kan helpen de cholesterolwaarde (met name het LDL-cholesterol) te verlagen en een alternatief zijn bij intolerantie voor andere cholesterolsyntheseremmers aangezien het over het algemeen beter wordt verdragen. Dit hangt dus mede samen met de dosering: lovastatine wordt veel lager gedoseerd dan de geregistreerde cholesterolsyntheseremmers. Patiënt vertelde ook dat sinds hij RGR gebruikte zijn cholesterolwaarde nog nooit zo mooi laag was geweest. Hij voelde zich daar ook veel beter bij en had minder last van spierklachten.⁶ Ook verbeterde zijn longfunctie (zie figuur 1) aanzienlijk en de HRCT toonde geen progressie (figuur 2). Dit is niet alleen toe te schrijven aan het gestarte pirfenidon wat in principe - zoals vermeld in de tot nu toe gepubliceerde studies - een afremming van het fibrotisch proces en van de progressie hiervan bewerkstelligt.

De aanbeveling luidt dan ook indien u simvastatine wilt voorschrijven aan een patiënt eerst te kijken welke andere medicatie deze patiënt al gebruikt om te overwegen een alternatief te kiezen wat niet schadelijk is voor de long. Patiënten die RGR willen gebruiken, dienen het advies te krijgen alleen producten van gerenommeerde farmaceutische bedrijven in te nemen waarvan de concentratie bekend is. Net als bij gebruik van de reguliere statines dient de gebruiker van RGR

gewezen te worden op potentiële geneesmiddel-interacties en ernstige risico's bij gebruik tijdens de zwangerschap. De apotheker kan hierover adviseren. Bovendien dient de cholesterolwaarde nauwlettend in de gaten worden gehouden.^{3,4}

Deze ziektegeschiedenis leert ons dat het erg belangrijk is het geneesmiddelengebruik te betrekken bij het inschatten van factoren die het ziekteproces en de progressie wellicht negatief beïnvloeden. Saneren en 'fine tunen' van medicatie waar mogelijk om zoveel mogelijk de mogelijk negatieve effect op het beloop van de fibrose te vermijden loont dus de moeite! Dit om te voorkomen dat het middel erger is dan de kwaal. Voorkomen is beter dan niet genezen. Als sterk het vermoeden bestaat dat het gebruik van een of meerdere geneesmiddelen wellicht een rol speelt bij het ontwikkelen of de progressie van het fibrotische proces bekend dat echter niet dat die persoon niet in aanmerking komt voor antifibrotische therapie.

Voor de praktijk

ILD kunnen vele oorzaken hebben en het beloop kan door allerlei factoren worden beïnvloed. Met name fibrotische longaandoeningen zijn moeilijk of niet medicamenteus te behandelen. Echter medicamenten kunnen wel de progressie van het proces negatief beïnvloeden. Er dient rekening gehouden te worden met blootstelling, morbiditeit en geneesmiddelen-gebruik, naast geslacht, ras, leeftijd en aanleg, want iedereen is uniek. De beschreven casus toont aan dat een kritische blik op het huidige geneesmiddelen-gebruik, maar ook van het verleden, van groot belang is. Indien de onbegrepen reacties moeilijk te verklaren zijn, kan de farmacogenetica mogelijk een oplossing bieden bij bepalen van de individuele gevoeligheid van een patiënt voor een medicijn en mogelijke genees-middeleninteracties. Zo kan een medicatieadvies op maat worden gegeven.

Referenties

1. Wijnen P. Middel erger dan de kwaal. Deprimerende gevolgen van een antidepressivum. *ild care today* 2016; 9 (2): 11-15.
2. Lantuejoul S, et al. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19: 577-580.
3. Brouwers JR, et al. Rode gist rijst' als cholesterol-verlager? *Ned Tijdschr Geneeskd* 2016; 160(0): D99.
4. Verhoeven V, et al. Red yeast rice lowers cholesterol in physicians – a double blind, placebo controlled randomized trial. *Compl Altern Med* 2013; 13: 178.
5. Neuvonen PJ, et al. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 565-581.
6. Novak P, et al. Association of statins with sensory and autonomic ganglionopathy. *Front Aging Neurosci* 2015 (7): 191. doi: 10.3389/fnagi.2015.00191.

Zeker  GOED DOEL

dat een Erkend Goed Doel:

- Bijdraagt** aan een betere wereld
- Zorgvuldig omgaat** met geld
- Verantwoording aflegt**
- Zich laat controleren**

Geef gerust aan een Erkend Goed Doel

Erkende Goede Doelen voldoen aan strenge kwaliteitseisen. Toezichhouder CBF controleert dit. Let op het logo. Dan kun je gerust geven. Meer weten? Kijk op geefgerust.nl