

# De Haarlemmerolie van de 21ste eeuw

Statines hebben behalve de bekende cardiovasculaire werking ook zogeheten pleiotrope effecten, zoals vermindering van systemische inflammatie. Daardoor verlagen ze mogelijk het risico op reumatoïde artritis, pancreatitis en veneuze trombo-embolie. Daartegenover staat een reeks negatieve effecten zoals myopathie.



Auteur **Marc de Leeuw**

## Veneuze trombo-embolie

Verband met statines onduidelijk

Statines voorkomen mogelijk veneuze trombo-embolie (VTE). Dat zou komen door reductie van vasculaire inflammatie en verlaging van de concentratie van trombotische factoren, onder meer CRP-eiwit en D-dimeer. In de JUPITER-studie, met 17.802 deelnemers, traden in de rosuvastatine (20 mg per dag)- en placebogroep respectievelijk 0,18 en 0,32 veneuze trombo-embolieën op per honderd persoonsjaren (HR 0,57, BI95 0,37 tot 0,86) [11]. Een latere meta-analyse uit 2012 toonde geen verschil, een verband is dus niet duidelijk [12].

Een recente Deense prospectieve cohortstudie bij 44.330 patiënten met VTE liet zien dat statinegebruik bij mensen jonger dan 80 jaar het risico op een recidief significant verlaagde (HR 0,70, BI95 0,65-0,76), maar bij 80-plussers dit risico juist verhoogde (HR 1,28, BI95 1,02-1,60). De auteurs geven zelf aan dat de observationele opzet van de studie geen definitieve conclusies toelaat [13]. Daardoor is toepassing van statines voor deze indicatie voorlopig nog niet in zicht, zegt prof. dr. Ton de Boer, hoogleraar farmacotherapie aan de Universiteit Utrecht.

## Dementie

FDA waarschuwde voor geheugenverlies

De FDA waarschuwde in 2012 voor geheugenverlies en verwarring door statines. Dit was grotendeels gebaseerd op kleine gerandomiseerde trials. Onderliggend mechanisme is wellicht verlies van structuur van neuronale celmembranen door intensieve remming van de cholesterolsynthese. Maar statines zouden ook een gunstig effect kunnen hebben op de cognitie, door verbetering van de endotheelfunctie, vermindering van de vorming van vrije radicalen en ontstekingsremming. Ook verlagen ze de incidentie van een risicofactor voor vasculaire dementie: atherosclerotische cardiovasculaire ziekte. Uit gerandomiseerde klinische studies (RCT's) blijkt echter geen effect van statines op dementie [1].

## COPD

Sterfteoorzaak in studies onduidelijk

Aangezien ontsteking een belangrijke rol speelt bij COPD, kunnen pleiotrope effecten van statines hier wellicht een positieve bijdrage leveren. Verschillende studies keken hiernaar. In één studie kregen 53 COPD-patiënten met pulmonale hypertensie pravastatine 40 mg per dag of placebo, ze werden zes maanden gevolgd. Patiënten die pravastatine gebruikten, scoorden beter bij een looptest van zes minuten. Ook verminderde bij hen de pulmonale arteriële druk [6]. Een tweede onderzoek keek naar eenzelfde type patiënten die atorvastatine of placebo kregen en zes maanden werden gevolgd. Geen verschil werd gevonden in zes-minutenlooptest en pulmonale arteriële druk in de longen [7]. Een systematische review van hoofdzakelijk observationele gegevens liet een reductie in COPD-gerelateerde sterfte en exacerbaties zien, hoewel bevestiging hiervan in klinische studies nodig is [8]. Hoogleraar farmacotherapie Ton de Boer tekent hierbij aan dat de sterfteoorzaak in de studies niet goed is vastgelegd. "Is dat een hartinfarct bij iemand met COPD, of is het de COPD zelf? Het is daarom moeilijk uit te maken of statines de kans op sterfte door COPD verlagen."



Foto AstraZeneca



Foto 123 RF



Foto Studio Oostrum

### Contrast-geïnduceerde nefropathie

Bevindingen interessant, maar studieopzet onduidelijk

Statines verkleinen mogelijk de kans op contrastmiddel-geïnduceerde nefropathie (CIN). Een meta-analyse van veertien onderzoeken met in totaal 6160 patiënten toonde dat de kans op CIN 49% lager was bij gebruik van hooggedoseerde statines (atorvastatine en rosuvastatine) dan bij placebo. CIN treedt zonder interventie met statines op bij ongeveer 5-15% van de mensen die blootgesteld zijn aan contrastvloeistof [2]. Uit één RCT bleek zelfs dat een enkele hoge statinedosis (atorvastatine 80 mg) de incidentie van CIN al verlaagde [3].

Acute nierschade is een veel voorkomend negatief bijeffect bij patiënten die blootgesteld zijn aan geïodideerde contrastvloeistoffen, gebruikt bij diagnostiek en interventies binnen de cardiologie. CIN kan ontstaan door hemodynamische veranderingen in renale bloedflow, en directe tubulaire toxiciteit [1]. Mogelijk reduceren statines CIN door hun antioxidatieve en ontstekingsremmende werking. Inflammatie is een belangrijk onderdeel van de pathogenese van nierschade [2].

Hoogleraar farmacotherapie Ton de Boer noemt deze bevindingen ‘interessant’. “Het gaat om trials, vrij sterk bewijs, en CIN is een redelijk harde diagnose waarbij misclassificatie niet waarschijnlijk is. Er zijn nog wel wat onduidelijkheden over de opzet van de studies. Welke volumes contrastvloeistof zijn bijvoorbeeld gebruikt? Voor standaardtoepassing van statines bij gebruik van contrastvloeistoffen is meer onderzoek nodig.”

### Erectiele disfunctie

Effect alleen theoretisch, geen resultaat in de praktijk

In diermodellen is atorvastatine in verband gebracht met een verbeterde erectie door gunstige effecten op het endotheel en de toegenomen beschikbaarheid van stikstofoxide. Maar vermindering van de testosteronproductie door statines kan juist weer leiden tot een verslechterde erectiefunctie [1]. Onderzoek waarin 173 patiënten met erectiele disfunctie 40 mg simvastatine of een placebo kregen, toonde geen significant effect.

### Diabetes

Risico afhankelijk van type statine en dosering

Volgens hoogleraar farmacotherapie Ton de Boer is uit verschillende onderzoeken duidelijk geworden dat statines het risico op diabetes verhogen, gemiddeld met zo'n 9%. Statines interfereren met bètacellen van de pancreas waardoor deze minder insuline produceren. Het lijkt tegenstrijdig: mensen met diabetes krijgen een statine om het cardiovasculaire risico te verminderen. “Maar het gaat om de optelsom, dus de bijwerkingen accepteer je omdat de statines cardiovasculaire ziekten en de mortaliteit verminderen”, zegt De Boer.

Het risico op diabetes lijkt afhankelijk van type en dosering van het statine. Recent onderzoek toont dat hoogpotente statines de kans op diabetes verhogen vergeleken met zwakker werkende statines (*rate ratio* 1,15; BI95 1,05-1,26). Als hoogpotent werden beschouwd rosuvastatine  $\geq 10$  mg, atorvastatine  $\geq 20$  mg en simvastatine  $\geq 40$  mg [19]. “Maar hoe hoog moet je precies doseren?”, vraagt De Boer zich daarbij af. “De streefwaarde voor het LDL-cholesterol is  $< 2,5$  mmol/l, maar uit de JUPITER-studie bleek dat ook bij personen met een normaal cholesterol rosuvastatine het cardiovasculaire risico verder kan verlagen. Echter, ergens wordt de benefit-/risk-ratio ongunstig en wordt de behandeling ondoelmatig.”

## Reumatoïde artritis

'Effect op RA best mogelijk'

Mogelijk hebben statines een gunstig effect bij reumatoïde artritis (RA), maar studies spreken elkaar tegen. In een RCT bij honderd mensen kreeg de ene groep de gebruikelijke DMARD-therapie, de andere groep kreeg deze therapie mét 20 mg simvastatine per dag. Na drie maanden was in de simvastatinegroep de DAS-score significant afgenomen (0,560, BI95 -0,849- -0,270) vergeleken met de controlegroep (0,076, BI95 -0,312-0,465), groepsverschil -0,636, BI95 -1,112-0,160 [9]. Een case-control studie bij 508 RA-patiënten toonde juist een significant verhoogd risico op RA bij statinegebruik (*adjusted odds ratio* 1,71; BI95 1,16-2,53;  $p=0,007$ ) [10].

“De eerste studie is goed opgezet”, vindt prof. dr. Ton de Boer, “het gaat om een RCT. De laatstgenoemde is, hoewel niet slecht uitgevoerd, geen RCT en levert minder sterk bewijs. Gezien het ontstekingsremmende mechanisme van statines, is een effect op RA best mogelijk.”

## Osteoporose

Effect statines waarschijnlijk overschat

Enkele studies vonden een positief effect van statines bij osteoporose, bijvoorbeeld een Finse cohortstudie met ruim 140.000 deelnemers. Vrouwen van 50 tot 70 jaar die vijf jaar lang trouw statines gebruikten, hadden vergeleken met de normale populatie 31% minder kans op een heupfractuur (HR 0,69; BI95 0,55-0,87). Statines kunnen botvorming beïnvloeden doordat ze de differentiatie van osteoblasten bevorderen [14]. Een ander onderzoek toont een bothelend effect van statines bij ratten [15]. Volgens hoogleraar farmacotherapie Ton de Boer is de effectschatting in de Finse studie 'onwaarschijnlijk groot' en mogelijk te wijten aan *restconfounding*. Bevestiging van deze resultaten in RCT's is nodig.

## Myopathie

Praktijk strijdig met bevindingen in trials

Bekend is dat statines bijwerkingen op de spieren kunnen geven: myopathie en rbdomyolyse (een ernstige vorm van myopathie). Uit verschillende RCT's blijkt een licht, niet statistisch significant, verhoogde kans op myopathie en rbdomyolyse, het risico op myalgie (spierpijn zonder verhoging van het serumcreatininekinase) is niet verhoogd. De kans op myopathie en rbdomyolyse lijkt vooral verhoogd bij hoge statinedoseringen (80 mg simvastatine) en bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de spiegel van statines verhogen [1].

Prof. dr. Ton de Boer vindt het verwonderlijk dat het licht verhoogde risico dat in de studies naar voren komt, in de praktijk heel anders lijkt uit te pakken. “Je hoort best vaak patiënten en apothekers over spierpijn. Wellicht komt dat omdat ze hier erg op gefocust zijn en elk pijntje in verband brengen met hun statine.” In elk geval geeft de site van Lareb een fors aantal meldingen van spiergerelateerde bijwerkingen bij statinegebruik. Zo werden rbdomyolyse, myopathie en spierpijn respectievelijk 71, 23 en 456 keer gemeld [16].

## Staar

Definitie staar in studies onduidelijk

Of statines helpen tegen staar, blijft onhelder. Uit een review blijkt dat statines zouden beschermen tegen staar, mogelijk door een anti-oxidatief effect [18], dit wordt tegengesproken door een andere studie [19]. Hoogleraar Ton de Boer stelt dat er geen staat op te maken is. “Mogelijk vertroebelt misclassificatie de studieresultaten. Wanneer heeft iemand staar? Een collega van me is recent geopereerd aan staar. Hij zag wat wazig bij autorijden in het donker. Maar hij reed nog auto! Zelf ben ik voorzitter van Asian Eye Care, een Nederlandse organisatie die blindheid in Azië bestrijdt, en kom daarom wel eens in Azië. Daar hebben mensen echt staar, ze zijn blind door de lens vertroebeling. Na een staaroperatie gaat de wereld voor hen opnieuw open. Dus het maakt nogal uit welke definitie van staar je hanteert. Dat is niet duidelijk bij deze studies. Een conclusie is lastig te trekken.”

## Pancreatitis

Statine voor fervente alcoholdrinkers nog even weg

Verschillende studies dichten statines een preventief effect op pancreatitis toe. Zo bleek uit een meta-analyse van zestien gerandomiseerde placebogecontroleerde trials met 113.800 patiënten, dat 134 statinegebruikers pancreatitis kregen, tegenover 175 placebogebruikers (RR 0,77, BI95 0,62-0,97, *number needed to treat* [NNT] 1175) over vijf jaar. Een mogelijke verklaring is dat, als het galsap minder cholesterol bevat, de kans op galstenen lager wordt [4]. “Deze resultaten moet je serieus nemen”, vindt hoogleraar farmacotherapie Ton de Boer. “Alleen is het NNT wel hoog, dus het is de vraag of je, om een pancreatitis te voorkomen, alle fervente alcoholdrinkers een statine moet geven.”

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

## Literatuur

- 1 Desai CS, Martin SS, Blumenthal R. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ* 2014;349:g3743.
- 2 Peruzzi M, De Luca, L, Thomsen HS, Romagnoli E, D'Ascenzo F, Mancone M, et al. A Network meta-analysis on randomized trials focusing on the preventive effect of statins on contrast-induced nephropathy. *Biomed Res Int* 2014;2014:213239.
- 3 Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, Visconti G, Focaccio A, Golia B, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2012;126:3008-16.
- 4 Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):804-11.
- 5 Trivedi D, Kirby M, Wellsted DM, Ali S, Hackett G, O'Connor B, et al. Can simvastatin improve erectile function and health-related quality of life in men aged  $\geq 40$  years with erectile dysfunction? Results of the Erectile Dysfunction and Statins Trial (ISRCTN66772971). *BJU Int* 2013;111:324-33.
- 6 Lee SJ, Sacks FM. Effect of pravastatin on intermediate-density and low-density lipoproteins containing apolipoprotein CIII in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2003;92:121-4.
- 7 Moosavi SA, Raji H, Faghankhani M, Yazdani R, Esmaeili M. Evaluation of the effects of atorvastatin on the treatment of secondary pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary diseases: a randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:649-54.
- 8 Janda S, Park K, FitzGerald JM, Etminan M, Swiston J. Statins in COPD: a systematic review. *Chest* 2009;136:734-43.
- 9 Cojocar L, Rusali AC, Suța C, Rădulescu AM, Suța M, Craiu E. The role of simvastatin in the therapeutic approach of rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis* 2013;2013:326258.
- 10 De Jong HJ1, Klungel OH, Van Dijk L, Vandebriel RJ, Leufkens HG, Van der Laan JW, et al. Use of statins is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):648-54.
- 11 Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-61.
- 12 Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
- 13 Nguyen CD, Andersson C, Jensen TB, Gjesing A, Schjerning Olsen AM, Malta Hansen, et al. Statin treatment and risk of recurrent venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2013 Nov 7;3(11):e003135.
- 14 Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ, Lehenkari P, Junnila SY, Neuvonen PJ, Ruokoniemi P, et al. Statins and hip fracture prevention--a population based cohort study in women. *PLoS One* 2012;7(10):e48095.
- 15 Fukui T, li M, Shoji T, Matsumoto T, Mifune Y, et al. [2012] Therapeutic effect of local administration of low dose simvastatin-conjugated gelatin hydrogel for fracture healing. *J Bone Miner Res* 27: 1118-31.
- 16 www.lareb.nl, geraadpleegd november 2014.
- 17 Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA* 2006;295:2752-8.
- 18 Machan CM, Hrynchak PK, Irving EL. Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statin use. *Optom Vis Sci*. 2012 Aug;89(8):1165-71.
- 19 Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 2014 May 29;348:g3244.