

Wat is de relevantie van de interactie tussen verapamil en simvastatine?

Antwoord van mevrouw *A.H. Maitland-van der Zee*, en mevrouw *A.K. Mantel-Teeuwisse*, Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht; Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

Vademecum permanente nascholing huisartsen (13 april 2004)

Inhoud

- [Achtergrond](#)
- [Klinische implicatie](#)
- [Referenties:](#)

Achtergrond

Simvastatine (Zocor®) is een inactieve pro-drug, die in het lichaam wordt omgezet in simvastatinezuur. Dit simvastatinezuur is een krachtige remmer van een belangrijk enzym in de biosynthese van cholesterol (HMG-CoA reductase). Simvastatine wordt over het algemeen goed verdragen. In een klinische trial (waarin 25.248 mensen werden ingesloten) was de incidentie van myopathie bij simvastatine, voorgeschreven als monotherapie, in doseringen van 20 tot 80 mg 0,061% ([1](#)). Wanneer de myopathie (gekenmerkt door een snel optredende hevige spierpijn) niet herkend wordt en de statinetherapie wordt voortgezet, kan skeletspierbeschadiging en myoglobulinurie optreden. Dit kan weer leiden tot rhabdomyolyse en nierfalen.

Rhabdomyolyse is geen ziekte, maar een klinisch en biochemisch syndroom dat voortkomt uit een beschadiging van het sarcolemma van de skeletspieren. Door het scheuren van het sarcolemma komt de inhoud van de skeletspiercellen in het bloed terecht. Deze stoffen (onder andere: creatinekinase (CK), creatinine, kalium, urinezuur, myoglobine en fosfaat) kunnen in bepaalde concentraties ernstige complicaties veroorzaken. De belangrijkste complicaties zijn acuut nierfalen, hartstilstand of aritmieën en het compartimentsyndroom dat wordt veroorzaakt door spierzwelling. Hierdoor komen zenuwen en bloedvaten in de knel ([2](#)).

Verapamil (Isoptin®, Geangin®) is een remmer van het cytochroom P450 3A4 enzym. Dit enzym is verantwoordelijk voor het metabolisme van simvastatine. Een farmacokinetische studie bij 12 gezonde vrijwilligers liet zien dat verapamil de piek serumconcentratie van simvastatine 2,6 keer verhoogde en dat de oppervlakte onder de concentratietijdcurve (AUC) zelfs

4,6 keer werd vergroot ([3](#)). Een verhoogde serumconcentratie van simvastatine geeft ook een verhoogde kans op het ontstaan van myopathie. In dezelfde trial uitgevoerd door de fabrikant bleek de incidentie van myopathie bijna 10 keer zo hoog te zijn bij gebruikers van de combinatie van verapamil en simvastatine (namelijk 0,63%) in vergelijking met gebruikers van alleen simvastatine ([1](#)).

Klinische implicatie

Rabdomyolyse is, zoals beschreven, een ernstige bijwerking, die kan leiden tot het overlijden van de patiënt ([2](#)).

Wanneer de dosering simvastatine hoger is dan 20 mg moet bij het toevoegen van verapamil aan verlaging van de dosis simvastatine worden gedacht. Het is ook mogelijk om in plaats van simvastatine (Canef®, Lescol®) fluvastatine of pravastatine (Selektine®) te geven. De plasmaconcentratie van deze middelen wordt niet beïnvloed door het gebruik van verapamil ([4](#)).

Wanneer de combinatie van deze geneesmiddelen toch noodzakelijk is, is het belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de symptomen van myopathie of rabdomyolyse. Naast spierpijn of spierzwakte heeft de patiënt bij milde rabdomyolyse last van niet-specifieke klachten, zoals onbedoeld gewichtsverlies, vermoeidheid, malaise, koorts, hartkloppingen, misselijkheid, donkerrode of cola-kleur urine door de excretie van myoglobine ([2](#)). Vroege herkenning van de symptomen kan leiden tot een betere prognose. Wanneer de patiënt wordt verdacht van een myopathie, moet de simvastatinetherapie meteen worden gestaakt.

Referenties:

1. Product Information Zocor®, simvastatin, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ: (PI revised 6/2001), reviewed 01/02.
2. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1096-107.
3. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177-82.
4. Touw D, Schalekamp T, Kuy A van der, Loenen AC van. All statins are equal, but... Een vergelijking tussen de HMG-CoA-reductaseremmende middelen. *Pharm Weekbl* 2000; 135: 1338-44.

Copyright 2005, Bohn Stafleu van Loghum, Houten