

Nog steeds twijfel over bijwerkingen van statines

Yvo M. Smulders

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9368

Zo'n 1,5 miljoen Nederlanders krijgen een statine voorgeschreven. Simvastatine voert de boventoon en wordt ook in de multidisciplinaire richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' als middel van eerste keuze aanbevolen.¹

Van een medicijn dat zo ongelooflijk veel wordt voorgeschreven, zullen alle bijwerkingen wel bekend zijn, zou men denken. De meest bekende bijwerking van statinegebruik is spierpijn.² Overige bijwerkingen worden geacht zeldzaam of specifiek te zijn. 'Krijgt de patiënt klachten, dan zien we wel verder', is naar mijn overtuiging een gangbare gedachte.

Wat nu als een patiënt zich ergens in de paar maanden nadat u een statine voorschreef meldt met geheugenverlies? Zou u dan onmiddellijk denken aan een bijwerking van de statine? Misschien komt deze relatie niet spontaan bij u op, maar het *Farmacotherapeutisch Kompas* meldt deze bijwerking wel. Alleen staat erbij dat de frequentie extreem laag is, namelijk 'minder dan 0,01%'. Omdat veel voorschrijvers weten dat geheugenverlies verschillende oorzaken kan hebben en de statine doorgaans om een goede reden is gegeven, zullen ze de statine niet direct stoppen.

BEKENDE EN 'NIEUWE' BIJWERKINGEN

Bijwerkingen van medicatie worden tijdens hun ontwikkeling uitvoerig onderzocht. Maar ook na registratie van een geneesmiddel kunnen bijwerkingen bekend worden. Organisaties zoals Lareb kunnen op een zeker moment actie ondernemen als bepaalde bijwerkingen vaak genoemd worden. De gedachte is dat deze dan hooguit zeldzame bijwerkingen betreffen, die tijdens het ontwikkelproces niet zichtbaar waren. De vraag is of deze aanname juist is.

Elders in dit tijdschrift wordt een recent gepubliceerd cohortonderzoek besproken dat suggereert dat statines – alsmede andere lipidenverlagende middelen – het risico op acuut geheugenverlies mogelijk met een factor 4 verhogen.³ Het onderzoek was omvangrijk en voldeed aan de meeste redelijke methodologische eisen. De incidentie van acuut geheugenverlies dat door de huisarts was vastgesteld, binnen 30 dagen nadat begonnen was met statinege-

bruik, was liefst 8 keer hoger dan de 0,01% die het *Kompas* meldt. Bovendien was de absolute incidentie van geheugenverlies op enig moment – dus niet beperkt tot de eerste 30 dagen na voorschrijven – een volle procent hoger.

Bovendien zijn de resultaten van het onderzoek niet. De voornaamste beperking is dat detectiebias, een vorm van informatiebias, een rol kan hebben gespeeld: zowel de patiënten als de dokter letten beter op symptomen en duiden ze sneller als er kort tevoren een interventie is gepleegd. De onderzoekers hadden dat beter kunnen ondervangen door analyse van een groep die met een geheel ander medicijn was gestart. Daar tegenover staat dat de incidenties onderschat kunnen zijn door de drempel voor huisartsconsultatie en diagnosestelling. Bovendien was er een dosis-responsrelatie en werden de hoogste risico's gezien voor de lipofiele statines, die de bloed-hersenbarrière het best passeren. Al met al zijn de resultaten van het onderzoek een serieuze aanwijzing dat acuut geheugenverlies een bijwerking van statines kan zijn.

Het feit dat er 30 jaar na de introductie van een geneesmiddel nog een publicatie verschijnt die nieuw licht werpt op bijwerkingen, geeft te denken. Dat registratie geen garantie biedt dat relevante bijwerkingen uitgekristalliseerd zijn, noemde ik zojuist al. Maar dat het zó lang moet duren is zorgwekkend, en dat alleen omdat de alertheid ontbreekt, de gegevens van onvoldoende kwaliteit zijn, of niemand simpelweg de moeite neemt eerdere aanwijzingen – die ook voor dit onderzoek de aanleiding waren – eens serieus te onderzoeken.

WAAKZAAMHEID ALTIJD GEBODEN

De consequentie van de gepubliceerde onderzoeksresultaten is zeker niet dat het gebruik van statines of de richtlijn volledig op de schop moet. De resultaten zijn immers multi-interpretabel. Niettemin, als u een patiënt met acuut geheugenverlies ziet kort na aanvang van behandeling met een statine, weet dan dat het attributieve risico, dat wil zeggen: de kans dat de statine hiervoor verantwoordelijk is, mogelijk groot is.

Nee, de betekenis van deze publicatie is vooral dat we nog eens met onze neus op de feiten worden gedrukt: medicijnen zijn zelden volledig bewezen veilig. Bijwerkingen kunnen altijd de kop opsteken of, zoals in dit geval, na tientallen jaren nog met onzekerheid omgeven zijn. Persoonlijk vind ik dat we onze jonge collega's in dit opzicht wat gemakzuchtig opleiden. Het interveniëren in ons biologi-

VUmc, afd. Inwendige Geneeskunde, Amsterdam.

Prof.dr. Y.M. Smulders, internist (y.smulders@vumc.nl).

sche systeem met medicamenten wordt te vaak lichtzinnig gepropageerd, de aanname dat we voldoende kennis hebben om bijwerkingen op mechanistische gronden te kunnen voorspellen is illusoir, en het feit dat we vaak vele medicamenten tegelijkertijd geven terwijl de veiligheid van zo'n schot hagel onbewezen is krijgt te weinig aandacht.

De medische stand heeft geen blanco strafblad en het is niet bij thalidomide (Softenon) gebleven. In de afgelopen 30 jaar is ongeveer 1 op de 6 middelen die door de Amerikaanse Food and Drug Administration zijn goedgekeurd weer teruggetrokken; bij 1 op de 30 nieuwe medicamenten ging het om problemen met de veiligheid.⁴ De herinneringen aan rofecoxib, rosiglitazon, rimonabant en cerivastatine zijn vers, maar ze vormen slechts het topje van de ijsberg van teruggetrokken medicijnen (voor een overzicht, zie 'List of withdrawn drugs': https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_withdrawn_drugs).

TOT SLOT

Onzekerheden over de veiligheid van medicijnen zijn onvermijdelijk en nopen tot bescheidenheid en terug-

houdendheid. Schrijf ze alleen voor op strikte indicatie en blijf u te allen tijde bewust van het risico van mogelijke bijwerkingen. Recent verschenen 'de 10 geboden' voor het voorschrijven van relatief nieuwe medicamenten, die propageren voorzichtiger te zijn met medicatievoorschriften dan nu gebruikelijk is, absolute risicoreducties op daadwerkelijke ziekte centraal te stellen en bijvoorbeeld het gebruik van surrogaatuitkomstmaten in klinische trials ernstig bekritisieren.⁵ Wellicht doen we er goed aan die geboden bij elk voorschrift te eerbiedigen. Als u dat te ver gaat, overweeg dan altijd ten minste de mogelijkheid dat klachten of symptomen aan een medicament zijn toe te schrijven, ook al heeft de literatuur hier – vooralsnog – geen melding van gemaakt.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 21 juni 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A9322

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9322**

LITERATUUR

- 1 Wiersma T, Smulders YM, Stehouwer CD, Konings KT, Lanphen J. Samenvatting van de multidisciplinaire richtlijn 'Cardiovasculair risicomangement' (herziening 2011). Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A5104.
- 2 Janssen SP, Smulders YM, Gerdes VE, Visseren FL. Spierklachten door statinen: onderschat. Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A1684.
- 3 Strom BL, Schinnar R, Karlawish J, Hennessy S, Teal V, Bilker WB. Statin therapy and risk of acute memory impairment. JAMA Intern Med. 8 juni 2015 (epub).
- 4 Qureshi ZP, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Stevenson KB, Szeinbach SL. Market withdrawal of new molecular entities approved in the United States from 1980 to 2009. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20:772-7.
- 5 BMJ Blogs. Richard Lehman's journal review - 3 januari 2012. The New Therapeutics: Ten Commandments. <http://blogs.bmj.com/bmj/2012/01/03/richard-lehmans-journal-review-3-january-2012>, geraadpleegd op 1 juli 2015.