



### Statinegerelateerde spierklachten: een 'urban myth'?

#### Referentie

Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ* 2021;372:n135. DOI: 10.1136/bmj.n135

#### Duiding

Marc Lemiengre, huisartsenpraktijk De Wijngaard Roeselare; Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Chronisch gebruik van statines vermindert het risico van een cardiovasculaire aandoening met ongeveer 25% per jaar, onafhankelijk van het bestaande cardiovasculaire risico, het geslacht of de leeftijd. Het absolute risicoverschil daarentegen wordt wel bepaald door het initiële cardiovasculaire risico (1-6). Systematische reviews en meta-analyses hebben de veiligheid van statines bevestigd en aangetoond dat ernstige ongewenste effecten zeldzaam zijn. Zo bedraagt het absolute risico van myopathie 1 op 10 000 patiënten per jaar en van rhabdomyolyse 2 op 100 000 patiënten per jaar. Wanneer we echter rekening houden met het grote aantal patiënten dat behandeld wordt met statines zijn deze cijfers niet te veronachtzamen (7). Uit observationeel onderzoek (8,9) en uit een netwerk meta-analyse van RCT's (10,11) is gebleken dat het risico van musculoskeletale klachten bij statinegebruik geen zeldzaam fenomeen is en vaak een reden kan zijn om een behandeling met statines te stoppen met het risico van een toename van het cardiovasculaire risico als gevolg (8).

Om het causale verband tussen statines en spierklachten uit te klaren voerde men een serie van gerandomiseerde placebogecontroleerde **N of 1 trials** uit (12). Er waren 50 eerstelijnscentra in het Verenigd Koninkrijk bij betrokken. Men rekruteerde patiënten die tijdens de consultatie klaagden over spiersymptomen (en waarbij de arts veronderstelde dat ze hun statine zouden staken) en patiënten die op basis van gegevens in hun medisch dossier de voorbij 3 jaar hun statine hadden gestopt wegens spierklachten. Patiënten met een ALAT (alanine aminotransferase)-serumconcentratie driemaal hoger dan de bovengrens, een creatininekinase (CK)-concentratie vijfmaal hoger dan de bovengrens, persisterende gegeneraliseerde onverklaarde spierpijn en een contra-indicatie voor atorvastatine 20 mg werden uitgesloten, alsook patiënten voor wie het volgens de huisarts niet geoorloofd was om deel te nemen. Uiteindelijk includeerde men 200 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 69,1 (SD 9,5) jaar, waarvan 58% mannen, overeenkomstig de berekende steekproefgrootte die rekening hield met een studieuitval van 40%. 70% had een cardiovasculaire voorgeschiedenis en de totale cholesterol-serumconcentratie bedroeg 5,3 (IQR 4,4 tot 6,2) mmol/l. De deelnemers werden op een geblindeerde manier gerandomiseerd over acht sequenties van telkens 6\*2 maanden behandeling met ofwel 20 mg atorvastatine ofwel placebo. Elke sequentie kan aldus beschouwd worden als een N of 1 trial. Sequenties waarbij men de eerste 4 maanden alleen atorvastatine of placebo zou krijgen en sequenties waarbij men 6 maanden alleen atorvastatine of placebo zou krijgen, werden uitgesloten. Om het effect van de vorige behandeling uit te wassen vroeg men aan alle deelnemers om alleen gedurende de laatste week van elke behandelperiode spiersymptomen (pijn, drukpijn, zwakte, stijfheid, krampen) aan de hand van een **visueel analoge schaal (VAS)** van 0 tot 10 te scoren (primaire uitkomstmaat). Voor 151 deelnemers beschikte men over minstens één symptoomscore tijdens een behandelperiode met atorvastatine en placebo. Om het globale effect van statines op het ontstaan van spiersymptomen te bepalen voegde men de resultaten van deze 151 N of 1 trials samen met een **lineair mixed model**. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in symptoomscore tussen atorvastatine en placebo (gemiddeld verschil van -0,11 met 95% BI van -0,36 tot 0,14; p=0,40). De studie-uitval was gelijk verdeeld tussen de statinen- en placeboperiodes. Er vielen 18 deelnemers (9%) uit ten gevolge van onuitstaanbare spiersymptomen tijdens een statineperiode tegenover 13 (7%) tijdens een placeboperiode. De auteurs zien het enerzijds als een sterkte voor hun onderzoek dat alle geïncludeerde patiënten reeds spiersymptomen hadden vóór inclusie. Anderzijds sloten ze patiënten met een stijging van biologische parameters wel uit. Het gaat

uiteindelijk dus toch eerder om een sterk geselecteerde studiepopulatie met gevolgen voor de extrapolatie naar de praktijk. We weten ook niet of de resultaten met atorvastatine gelden voor alle statines.

Dankzij het N=1-design kon men tijdens de 6 opeenvolgende behandelperiodes met atorvastatine of placebo per betrokken deelnemer nauwkeurige informatie over spierklachten verzamelen. Dat liet vervolgens toe om na het volledig beëindigen van de N of 1 trials met 113 deelnemers het nut van een individueel rapport met de symptoomscore per behandelperiode te bespreken. V99 deelnemers (88%) vonden de studie nuttig en 74 (66%) hadden besloten of waren van plan om de behandeling met statines te hervatten. Niettegenstaande de symptoomscore voor 17 patiënten uit deze groep ten minste één punt hoger was tijdens de statine- versus de placeboperiodes (en dus de informatie kregen dat hun spiersymptomen toch te wijten zouden kunnen zijn aan het gebruik van statines), waren er 9 (53%) toch van plan om te herstarten. Van de 96 patiënten bij wie het onwaarschijnlijk was dat het gebruik van statines de oorzaak van hun spiersymptomen was, waren er 65 (68%) die van plan waren om statines te herstarten. Dat suggereert dat spierklachten meestal een **nocebo**-effect zijn bij statinegebruikers.

De suggestie van de auteurs om dergelijk N=1-design te integreren in de eerstelijnszorg om patiënten met een hoog cardiovasculair risico te helpen een juiste beslissing te nemen als ze overwegen een behandeling met statines wegens spierklachten te stoppen is vanuit wetenschappelijk standpunt verdedigbaar, maar de toepassing lijkt minder vanzelfsprekend.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In de meeste richtlijnen over cardiovasculair risicobeheer besteedt men weinig aandacht aan statinegerelateerde myopathie (13). Ook op de website van het BCFI vinden we hier weinig praktisch bruikbare informatie over terug (14). DynaMed daarentegen wijdt een aparte paragraaf aan deze materie (15): Patiënten die statines gebruiken, zouden systematisch het advies moeten krijgen om spierklachten of aanwezigheid van bruine urine meteen te melden aan de arts. Bij onverklaarde ernstige spierpijn en spierzwakte, bruine urine en CK-serumconcentratie >10 maal de basiswaarde moet de diagnose van rhabdomyolyse overwogen worden en is onmiddellijke doorverwijzing naar de tweede lijn noodzakelijk. Het wordt aanbevolen om bij alle statinegebruikers met spierpijn en/of spierzwakte rekening te houden met statinegerelateerde myopathie en in dat geval de creatininekinase (CK)-serumconcentratie te bepalen. Bij de verdere aanpak moet men vooreerst mogelijke geneesmiddeleninteracties nakijken. Bij een CK-serumconcentratie <10 maal de basiswaarde is het aanbevolen om de statinetherapie gedurende 2 tot 4 weken te stoppen. Wanneer de symptomen na heropstart van het statine herbeginnen, moet men opnieuw stoppen. Nu start men na het wegebben van de symptomen met een lage dosis van een ander statine en titreert men de dosis verder op. Wanneer na het stopzetten van de behandeling symptomen blijven bestaan, moet men de thyroïd stimulerend hormoon (TSH)- en de vitamine D-concentratie nakijken of de patiënt doorverwijzen om andere vormen van myopathie uit te sluiten.

## **Besluit**

Deze meta-analyse van correct uitgevoerde dubbelblinde placebogecontroleerde N of 1 trials kon geen verschil in spiersymptomen aantonen tussen behandelperiodes met 20 mg atorvastatine en behandelperiodes met placebo bij statinegebruikers die reeds klaagden van spierklachten voor de start van de studie. Dankzij het N of 1-design kon ook aangetoond worden dat spierklachten voor de meeste statinegebruikers een nocebo-effect is.

### **Referenties**

1. Chevalier P. Statines en diabetes: (n)iets nieuws? *Minerva* 2008;7(3):42-3.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X

3. De Weirdt S, Lemiengre M. Het nut van statines als preventie bij patiënten met een laag cardiovasculair risico: een meta-analyse. *Minerva* 2012;11(4):43-4.
4. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; for the Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E1189-202. DOI: 10.1503/cmaj.101280
5. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
6. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1
7. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
8. La rédaction Minerva. De ongewenste musculoskeletaire effecten van statines. *Minerva bondig* 15/04/2014.
9. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, et al. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med* 2013;173:1-10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6184
10. La rédaction Minerva. Ongewenste effecten van statines: simvastatine en pravastatine meest veilig. *Minerva bondig* 15/06/2014.
11. Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071
12. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ* 2021;372:n135. DOI: 10.1136/bmj.n135
13. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Ebpracticenet*. *Domus Medica* 1/09/2007.
14. Statines. *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium*. BCFI september 2021.
15. Statin-associated myopathy. *DynaMed*. Record No. T361018. EBSCO information services. [updated November 2018, cited September 2021]. Available from: <https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/statin-associated-myopathy>