

Statiner och polyneuropati



Vad finns för dokumentation rörande polyneuropati som biverkan till statinbehandling? Kan en patient som haft en misstänkt statininducerad polyneuropati behandlas med en annan statin?

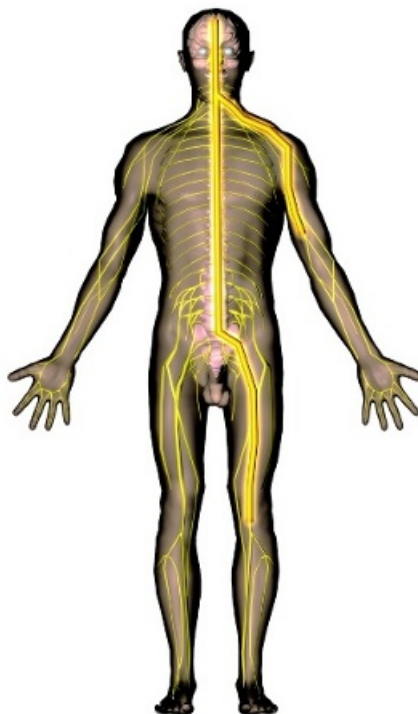
Frågan rör en medelålders man med typ 2-diabetes som utvecklade tecken på sensorisk polyneuropati under behandling med atorvastatin (dos och behandlingstid okänt). Parestesierna var lokaliserade till händer och fötter, och symtomen försvann efter utsättning av atorvastatin. Neurologisk undersökning visar en lätt nedsättning av vibrationssinnet, övriga modaliteter är utan anmärkning. Patienten har inga subjektiva besvär. Då patienten är en högriskpatient för kardiovaskulär sjukdom anses lipidsänkande behandling vara nödvändig.

HELENA BERGSTRÖM, specialistläkare/**PER ANDERSSON**, överläkare, Karolinska (Stockholm), november 2006
Drugline nr 23159

Polyneuropati är en sjukdomsprocess i de perifera nerverna. Denna kan vara ärftlig (t ex Charcot–Marie–Tooths sjukdom) eller förvärvad (genom t ex läkemedel eller toxiner). Polyneuropatin ses ofta som en känselnedsättning av typen »stocking-glove«, följt av svaghet och förlust av reflexer som påverkar sensoriska eller motoriska fibrer [1].

Diabetes ökar risken för läkemedelsutlöst polyneuropati, liksom alkoholism, vitaminbrist, nedsatt njur- och/eller leverfunktion och långsam acetylerings-

Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu



Polyneuropati är en sjukdomsprocess i de perifera nerverna. Den ses ofta som en känselnedsättning av typen »stocking-glove«, följt av svaghet och förlust av reflexer som påverkar sensoriska eller motoriska fibrer.

Illustration: neuroguiden.se/NHR

förmåga (isoniazid) [2]. Incidensen för polyneuropati som inte är associerad med diabetes eller alkohol har beräknats till 1,5 fall/10 000 personår [1]. Perifer polyneuropati, som är av axonal, sensorisk typ, har setts i samband med statinbehandling, vilket även har rapporterats för fibrater [3, 4].

Orsaken till statinassocierad neuropati är inte känd. Flera mekanismer har föreslagits. Statiner hämmar HMG-CoA-reduktas, vilket leder till minskad produktion av ubiquinon och kolesterol. Då kolesterol är en viktig del i cellmembranet kan en minskning av kolesterolnivåerna förändra membranfunktionen, vilket i sin tur kan orsaka nedbrytning av myelinskidan eller påverka på myelinbildningen. Ubiquinon är ett viktigt enzym i den mitokondriella andningskedjan, och en minskning kan påverka neuronens energianvändning [1].

I fyra kohortstudier har risken för polyneuropati för personer som behandlats

med statiner jämförts med risken för personer som inte behandlats med statiner. Alla studierna baseras på elektroskopiska sjukvårdsdatabaser. Det fanns en heterogenitet mellan studierna, då en studie hade ett mer extremt resultat än de andra. De summerade oddsratioer för polyneuropati var 1,8 (95-procentigt konfidensintervall 1,1–3,4, $P < 0,001$) [5]. Ingen ökad risk för polyneuropati har dock setts i de stora statinstudierna (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS-TEXCAPS, HPS) [1].

I HPS (Heart Protection Study) randomiserades 20 536 patienter i åldrarna 40–80 år med normalt kolesterol och cerebrovaskulär sjukdom eller andra tillstånd som associeras med vaskulär sjukdom till 40 mg simvastatin per dag eller placebo under fem år. Under studiens gång utvecklade 11 statinbehandlade och 8 i placebo-gruppen polyneuropati. Resultatet är svårtolkat. Det kan liksom i kohortstudierna tyda på att ett samband finns men även det motsatta [5].

Resultatet av metaanalysen av de fyra kohortstudierna nämnda ovan, applicerat på risken hos placebo-patienterna i HPS, visar att incidensen av statininducerad polyneuropati skulle vara 12 per 100 000 personår, dvs en mycket sällsynt biverkan [5].

Vid litteratursökning identifierades 17 publicerade fallrapporter med statininducerad polyneuropati. Behandlingens längd varierade från två veckor till sju år. Ett fåtal patienter, framförallt de som hade behandlats länge, hade irreversibla symtom. I de flesta fall försvann dock symtomen efter avslutad behandling. I de fall man återinsatt behandlingen återkom symtomen. I ett fall provade man fyra olika statiner, och patienten utvecklade polyneuropati med alla läkemedlen. Symtomen försvann vid utsättning [1].

I det aktuella fallet bör vidare neurologiska undersökningar genomföras för att se om några tecken på en underliggande polyneuropati kan hittas. När pa-

tienten är utredd kan man överväga om behandlingen ska sättas in igen eller inte. Om statinbehandlingen återinsätts bör patienten följas noga avseende såväl objektiva som subjektiva tecken till polyneuropati. Då patienten utvecklade symtom på atorvastatin kan det vara klokt att välja en annan statin i en låg dos. En dos av 20 mg pravastatin eller 10 mg simvastatin ger en 30-procentig minskning i LDL-kolesterol, vilket kan leda till behandlingsmålet på 2,6 mmol/l [6]. En lägre statindos, t ex 5 mg simvastatin, i kombination med ezetimib kan också vara ett alternativ, även om den kolesterolsänkande effekten av denna kombination troligtvis är mindre.

Sammanfattningsvis så finns epidemiologiska studier samt fallrapporter som tyder på att det kan finnas en risk för polyneuropati med statinbehandling. Ingen av de stora statinstudierna har dock visat på någon ökad risk för polyneuropati. Den potentiella risken för polyneuropati är dock ingen anledning till att begränsa användningen, då de kardio- och cerebrovasculära fördelarna med statinbehandling klart överväger en eventuell liten risk. Beslutet att återinsätta statinbehandling hos en patient som utvecklat en misstänkt statin-inducerad polyneuropati är beroende av hur stark behandlingsindikationen är och måste därför tas från fall till fall.

REFERENSER

1. Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(9):1194-203.
2. Lee A, editor. *Adverse drug reactions*. London: Pharmaceutical Press; 2006. p. 410-2.
3. Polyneuropathy. Harrison online. <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4> (citerat 2006-11-08)
4. Aronson JK, editor. *Meyler's Side effects of drugs*. 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 1632-7.
5. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):52C-60C.
6. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 986.