

Statines + Colchicine (> 0.5 mg/dag)
M 993A

CK = creatinekinase

Hoge dosis colchicine (> 0.5 mg/dag)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Sarullo FM. Monaldi Arch Chest Dis 2010;74:147-9.	fluvastatine + colchicine (1.0 mg/dag)	a 77-year-old man with chronic renal failure taking fluvastatin 80 mg daily for 4 years, who developed severe pain and weakness in his arms and legs, 14 days after starting to take colchicine 1 mg daily for acute gouty arthritis. His creatine kinase concentration was high, but this returned to normal range 16 days after fluvastatin and colchicine were stopped, and treatment was given. He was restarted on fluvastatin and 6 months later he was still symptom free.	1C
Phanish MK. Am J Med 2003;114:166-7.	atorvastatine + colchicine (1.0 mg/dag)	rhabdomyolysis in a kidney transplant patient taking ciclosporin and atorvastatin 20 mg daily which occurred 2 months after starting colchicine 500 micrograms twice daily for gout.	1E
Sahin G. Rheumatol Int 2008;28:289-91.	atorvastatine + colchicine (1.5 mg/dag)	two similar cases of myopathy developing 2 to 3 weeks after starting atorvastatin 10 or 20 mg daily in patients taking long-term colchicine for amyloid A amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. In both these patients the myopathy resolved on stopping atorvastatin and colchicine, and colchicine was subsequently successfully restarted and increased to the original dose. -One case of myopathy which developed 3 weeks after a patient taking long-term colchicine 1.5 mg daily for amyloid A amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever started taking simvastatin 20 mg daily. The myopathy resolved on stopping the simvastatin and colchicine, and colchicine was subsequently successfully restarted and increased to the original dose.	1C
Justiniano M. J Clin Reumatol 2007;13:266-8.	simvastatine + colchicine (1.2 mg/dag)	rabdomyolyse, 3 weken na start colchicine 0.6 mg 2dd en 1 week na dosisverdubbeling simvastatine bij vrouw (61) met lichte nierinsufficiëntie en jicht op simvastatine (40 mg/dag, 2 weken na start colchicine verhoogd naar 80 mg/dag). CK sterk verhoogd: 6800 E/l. Na staken beide middelen geleidelijk herstel. Herstart simvastatine 80 mg/dag zonder problemen.	1E
Baker SK. Muscle Nerve 2004;30:799-802.	simvastatine + colchicine (1.2 mg/dag)	rabdomyolyse 8 dagen na start colchicine (start 0.6 mg/dag, na 4 dagen 1.2 mg/dag) bij man (79) op simvastatine 40 mg/dag met arteriële en pulmonale hypertensie, lichte nierinsufficiëntie en jicht. CK sterk verhoogd tot 50936 E/l. De rabdomyolyse gaf exacerbatie nierfalen. Na staken colchicine geleidelijke daling enzymwaarden. Nierfunctie verslechterd.	1E
Hsu WC. Clin Neuropharmacol 2002;25:266-8.	simvastatine + colchicine (1.0 mg/dag)	proximale spierzwakte in benen, problemen met lopen en verhoogd CK (918 E/l) + ASAT (107µ/l), 3 weken na start colchicine 0.5 mg 2dd bij man (70) op simvastatine met diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie en jicht. Na staken beide middelen geleidelijke daling enzymwaarden en verbetering myopathie.	1C

		→ GIC: CK, ASAT, ALAT >2.5x - 5x ULN, daarom code ernst C.	
Tufan A. Ann Pharmacother 2006;40:1466-9.	atorvastatine + colchicine (1.5 mg/dag)	rabdomyolyse, acuut nierfalen en toename serum-creatinine van 80 naar 716 µmol/l (= creatinineklaring van 96 naar 8 ml/min), 1 maand na start atorvastatine 10 mg/dag bij man (45) op colchicine 1.5 mg/dag met nefrotisch syndroom en COPD. CK sterk verhoogd: 9035 E/l. Na staken beide middelen geleidelijke herstel. Patiënt wel afhankelijk van hemodialyse geworden en na 18 dagen overleden aan septische shock t.g.v. pneumonie.	1E
Atasoyu EM. Ann Pharmacother 2005;39:1368-9.	fluvastatine + colchicine (1.5 mg/dag)	rabdomyolyse, acuut nierfalen en toename serum-creatinine van 80 naar 336 µmol/l (= creatinineklaring van 88 naar 16 ml/min), 10 dagen na start colchicine 1.5 mg/dag bij man (70) op fluvastatine 80 mg/dag met hyperlipidemie en jicht. Na staken beide middelen langzaam maar volledig herstel. Herstart fluvastatine zonder problemen.	1E
Alayli G. Ann Pharmacother 2005;39:1358-61.	pravastatine + colchicine (1.5 mg/dag)	proximale spierzwakte in benen, toename CK van 35 naar 914 E/l en verhoogd ASAT (149 E/l) + ALAT (120 E/l), 20 dagen na start colchicine 1.5 mg/dag bij vrouw (65) op pravastatine 20 mg/dag met hartfalen, jicht en lichte nierfunctiestoornis. Na staken beide middelen geleidelijke daling enzymwaarden en verbetering myopathie. Na 12 dagen herstart colchicine zonder problemen. → GIC: CK, ASAT, ALAT >2.5x - 5x ULN, daarom code ernst C.	1C

Overig	Stof	Effect
Kwon OC. Am J Med 2017;130:583-7.	Statine + colchicine (dosis gem. 0.88 mg/dag)	incidentie myopathie niet significant verschillend tussen patiënten op colchicine + statine (5 van 188) en patiënten op alleen colchicine (7 van 486). Hazard Ratio 1.123; 95% CI 0.262-4.814. Regime: retrospectieve analyse data van 674 Koreaanse patiënten met jicht die behandeld werden met colchicine. Groep colchicine + statine gebruikte gem. 0.88 mg colchicine/dag en groep alleen colchicine gebruikte gem. 0.96 mg/dag. Auteurs: concomitant use of statin and colchicine was not associated with increased risk of myopathy. Thus, concomitant use of statin with colchicine seems to be safe from myotoxicity in gout patients.

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
muscle weakness	asymptomatic, weakness on physical exam	symptomatic and interfering with function, but not interfering with ADL	symptomatic and interfering with ADL	life-threatening; disabling	death
CK, ALAT en ASAT	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 x ULN – 5 x ULN	ULN >5 x ULN – 10 x ULN	>10 x ULN	death

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 18-1-2024: gekeken naar dosis colchicine. Colchicine dosis >0.5 mg/dag blijft actie Ja (advies wijzigt niet). Dosis ≤ 0.5 mg/dag wordt actie Nee, zie aldaar ('B').

WFG 23-03-2010: rosuvastatine ook koppelen, groepseffect voor statines.

WFG 23-06-2009 (bij interactie Colchicine + CYP3A4-remmers): controle colchicinespiegel wordt in praktijk niet gedaan, is geen optie. In apotheekstelsel moet colchicine op 'chronisch bewaken' worden gezet.

PubMed 3-4-2014: gezocht op rosuvastatine, geen resultaat.

Stockley: given the evidence available, it would be prudent to be aware that there might be an increased risk of myopathy with any statin used concurrently with colchicine. All patients taking statins should be warned about the symptoms of myopathy and told to report otherwise unexplained muscle pain, tenderness or weakness, or dark coloured urine, and it would be prudent to reinforce this advice if colchicine is taken with a statin.

SPC Lescol: geen informatie beschikbaar over kinetische interactie met colchicine, maar geïsoleerde gevallen van myopathie gemeld bij gelijktijdig gebruik van fluvastatine en colchicine.
SPC's colchicine, Crestor, Lipitor, Selektine en Zocor melden de interactie niet.

Prod Info USA Colcrys (colchicine): weigh potential benefits and risks; carefully monitor patients for signs of muscle pain, tenderness or weakness, especially during initial therapy.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	18 januari 2024

Statines + Colchicine (lage dosis)

B

CK = creatinekinase

Lage dosis colchicine (≤ 0.5 mg/dag)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>van Broekhoven A. Clin Drug Investig 2022;42:977-85.</p> <p>LoDoCo2 trial: Nidorf SM. New Engl J Med 2020;383:1838-47.</p>	Statines + colchicine (0.5 mg/dag)	<p>LoDoCo2 trial "substudy" gemiddelde spiegels CK, ALT en albumine waren iets hoger in de colchicinegroep in vergelijking met placebogroep, wel significant effect (CK: 123 μmol/l vs 110 μmol/l). Merendeel verhogingen was klein. Grotere verhogingen waren zeldzaam en verschilden niet significant tussen colchicinegroep en placebogroep.</p> <p>Regime: subanalyse onder 1776 deelnemers aan LoDoCo2 trial die 2-4 jaar colchicine 0.5 mg/dag (n=895) of placebo (n=881) gebruikten. 94% hiervan gebruikte ook statine.</p> <p>Auteurs: these data suggest that despite modest elevations in liver enzymes and CK, 2-4 years of exposure to colchicine 0.5 mg once daily appears to be well tolerated in patients with chronic CAD treated with the full range of therapies for secondary prevention, including (high-dose) statins.</p> <p>Werkgroep IA: in de LoDoCo2 trial zijn geen patiënten opgenomen met nierfunctie eGFR <50 ml/min/1.73m², dus de uitkomsten zeggen niks over risico bij verminderde nierfunctie.</p>	2A
Overig	Stof	Effect	
van Broekhoven A. Clin Drug Investig 2023;43:575-7.	Statine + lage dosis colchicine (0.5 mg/dag)	<p>vervolganalyse van zelfde subgroep LoDoCo2 trial (van Broekhoven 2022): geen relatie tussen <i>incidentie</i> verhoging CK en gebruik van colchicine 0.5 mg/dag in combinatie met een statine.</p> <p>Subanalyse onder 1776 deelnemers LoDoCo2 trial die colchicine 0.5 mg/dag (n=895) of placebo (n=881) gebruikten, verdere analyse van data uit Broekhoven 2022.</p> <p>Auteurs: in this study low-dose colchicine (0.5 mg daily) did not increase the incidence of CK elevations when used concomitantly with a range of statins, including atorvastatin even at high doses.</p>	
Robinson PC. Am J Med 2022;135:32-38.	Statine + lage dosis colchicine	consensus statement op basis van literatuurreview: placebo-controlled trials in nearly 12.000 patients followed up to 5 years confirm the view that the risk of myotoxicity is not increased when low-dose colchicine is used concomitantly with high-dose statin therapy.	
FDA Prescribing information LODOCO	Colchicine 0.5 mg/dag	interactie met statines niet genoemd.	
Hansten PD. Drug Saf 2023;46:223-42.	Colchicine ≤ 0.5 mg/dag	<p>expert opinion en review: epidemiological studies using low-dose colchicine have generally found little evidence of adverse consequences with colchicine and interacting medications. This is consistent with the case reports described in the online Supplemental Table in which the majority of adverse DDIs reported involved colchicine doses >0.5 mg/day.</p> <p>Nonetheless, the epidemiological studies were not designed to detect adverse DDIs and we cannot rule out that some at-risk patients had DDIs. At colchicine doses > 0.5 mg/day, as one would expect, the risk of colchicine</p>	

		adverse DDIs appears to increase as the colchicine dose is increased.
Oh DH. Med J Aust 2012;197:332–3.	Simvastatine + colchicine (1 mg/dag ged. 3 dagen, daarna 0.5 mg/dag)	myopathie met ziekenhuisopname bij man (84) op simvastatine 40 mg/dag, 3 weken na start colchicine voor acute jichtaanval (1 mg/dag gedurende 3 dagen, daarna 0.5 mg/dag). CK 2837 U/L (RI 40–200 U/L), serum creatinine 208 µmol/L (RI, 45–80 µmol/L), eGFR van 37 naar 23ml/min. Simvastatine en colchicine gestaakt, daarna verbeterden verschijnselen geleidelijk. →GIC: CK>10x ULN Co-medicatie: ezetimib 20 mg/dag, amlodipine, irbesartan, hydrochloorthiazide, clopidogrel, rabeprazole en oxycodon. Werkgroep IA: niet onderbouwend, er speelt veel doorheen waardoor het twijfelachtig is of de verschijnselen te relateren zijn aan de interactie.
Frydrychowicz C. J Med Case Rep 2017;11:8. Kat = catalytic activity	simvastatine + colchicine (0.5-1 mg/dag)	rabdomyolyse en acuut nierfalen bij man (70) op colchicine (voorgeschreven 'naar behoefte', 0.5-1 mg/dag) en sinds 6 jaar simvastatine 40 mg/dag. Man had sinds een jaar al klachten van progressieve spierzwakte en myalgie. CK >334 µkat/l, ASAT 4.54 µkat/l, creatinine 596 µmol/l, MDRD 8.7 ml/min. Start hemofiltratie en simvastatine vervangen door ezetimib. Na 3 dagen nierfunctie weer normaal en na 15 dagen waarden weer normaal. Simvastatine gebruik was niet eerder met myopathie geassocieerd. Co-medicatie: acetylsalicylzuur, rivaroxaban, metoprolol, ramipril, furosemide, molsidomine, isosorbidedinitraat, pantoprazol en insuline. →GIC: niet duidelijk of man 0.5 of 1 mg/dag colchicine gebruikte en hoe vaak en hoe lang hij dit gebruikte. Werkgroep IA: niet onderbouwend.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 18-1-2024: gekeken naar dosis colchicine. Dosis ≤ 0.5 mg/dag wordt actie Nee; discussie over nierfunctie (risicofactor), deze speelt wel mee.
Colchicine dosis >0.5 mg/dag blijft actie Ja (advies wijzigt niet).

Stockley: geen specifieke uitspraak over lage dosis colchicine.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		