

# Simvastatine/atorvastatine/rosuvastatine + Fusidinezuur

**M1019**

CK = creatininekinase

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Herring R. BMJ Case Rep 2009; doi:pil: bcr03.2009.1722.	simvastatine + fusidinezuur	rabdomyolyse, spierpijn, CK 168351 E/l (normaal 15-150), 3-4 weken na start fusidinezuur 500 mg 3dd bij man (68) op simvastatine 40 mg 1dd. Beide middelen gestaakt; na 3 maanden CK 509 E/l, nog steeds spierpijn.	1E
Burtenshaw AJ. Anaesthesia 2008;63:656-8.	simvastatine + fusidinezuur	rabdomyolyse, spiernecrose, acuut nierfalen, tachypnoe en onvermogen om te hoesten, 4 weken na start combinatie simvastatine en fusidinezuur bij man (63) met hypertensie, hypercholesterolemie en TIA in historie. CK sterk verhoogd: >450000 IE/l. Zeer geleidelijk herstel, maar patiënt afhankelijk van dialyse en beademing geworden en ontwikkeling diverse complicaties. Na aantal maanden overleden aan bloeding geassocieerd met tracheotomie. Simvastatine eerder gedurende 10 jaar in dezelfde dosis probleemloos gebruikt, gebruik tijdelijk gestaakt i.v.m. operatie aan infrarenaal aneurysma. Auteurs associëren ontwikkeling rabdomyolyse met gebruik simvastatine + fusidinezuur en sluiten andere mogelijke oorzaken uit. → GIC: niet beschreven of/wanneer simvastatine en fusidinezuur zijn gestopt. Dosis simvastatine en fusidinezuur niet gegeven. WFG: lastig om te stellen dat het overlijden door de interactie komt, zeer indirecte doodsoorzaak, hou het op score E.	1E
Yuen SLS. Med J Aust 2003;179:172.	simvastatine + fusidinezuur	rabdomyolyse: spierpijn en spierzwakte, verhoogd CK (66710 E/l), ASAT (1618 E/l), ALAT (657 E/l), toename serumcreatinine van 110 naar 350 µmol/l (= creatinineklaring van 60 naar 16 ml/min), 4 weken na start fusidinezuur 250 mg 3dd bij man (71) op simvastatine 80 mg 1dd met atriumfibrilleren, hypertensie, hypercholesterolemie, bypass operaties en COPD. Na staken simvastatine onmiddellijke verbetering klinische symptomen, herstel nierfunctie en geleidelijke daling CK, ASAT en ALAT.	1E
Dromer C ea. Rev Rhum Mal Ostéoartic 1992;59:281-3.	simvastatine + fusidinezuur	rabdomyolyse: snelle, progressieve spierzwakte in benen, donkere urine, verhoogd CK (100000 E/l), ASAT (2485 E/l), ALAT (1573 E/l), 5 weken na start fusidinezuur 1500 mg/dag bij vrouw (78) op simvastatine 10 mg/dag met atriumfibrilleren, hypertensie, hypercholesterolemie. Na staken simvastatine en fusidinezuur geleidelijke verbetering klinische symptomen, herstel nierfunctie en geleidelijke daling CK, ASAT en ALAT. Simvastatine gedurende 10 maanden voor start fusidinezuur probleemloos gebruikt.	1E

Kotanko P. Nephron 2002;90:234-5.	simvastatine + fusidinezuur	rabdomyolyse: spierpijn (na 1,5 week), verhoogd CK (24.000.000 E/l) en toename serumcreatinine van 0.9-1.4 naar 3 mg/dl (= creatinineklaring van 42-70 naar 17 ml/min), 3.5 week na start fusidinezuur 500 mg 3dd bij vrouw (52) op simvastatine 20 mg/dag met niertransplantaat en diabetes. Simvastatine 10 dagen eerder verhoogd van 10 naar 20 mg/dag. Na staken simvastatine + fusidinezuur verbetering symptomen. Patiënt overgezet op fluvastatine 40 mg/dag. Na 1 jaar opnieuw behandeling met fusidinezuur 500 mg 3dd: geen problemen. → WFG: verhoging simvastatine naar 20 mg speelt waarschijnlijk geen rol bij de verschijnselen. Co-medicatie tacrolimus speelt ook geen rol, tacrolimus staat niet bekend als CYP3A4-remmer, wel als substraat van dit enzym.	1E
Kearney S. BMJ 2012; 345:e6562.	simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine + fusidinezuur	8 cases van rabdomyolyse, CK gem. 26579 IE/l, gem. 3 weken na toevoeging fusidinezuur aan: - simvastatine (n=2); 1x herstel, 1x fatale afloop - atorvastatine (n=5); 4x herstel, 1x fatale afloop - rosuvastatine (n=1); 1x herstel → GIC: 2 cases uitgebreid beschreven, rest (waaronder die met rosuvastatine) niet; verder niets te vinden over rosuvastatine+fusidinezuur.	1F
Collidge TA. Diabet Med 2010; 27:696-700.	simvastatine, atorvastatine + fusidinezuur	Northern Ireland Neurology Network: 4 cases van rabdomyolyse, zich uitend als (gedeeltelijke) verlamming van armen/benen, lijkend op Guillain-Barré syndroom, bij patiënten met diabetes mellitus, 18-31 dagen na toevoeging fusidinezuur 500 mg 3dd aan simvastatine 20-40 mg/dag (n=3) of atorvastatine 40 mg/dag (n=1); bij 2 patiënten tijdelijk hemodialyse nodig → GIC: patiënt 4, op simvastatine 20 mg/dag, gebruikte tevens claritromycine 2 weken vóór start fusidinezuur; speelt geen rol.	1E
Magee CN. Am J Kidney Dis 2010;56(5):e11-5.	atorvastatine + fusidinezuur	4 cases van rabdomyolyse, 2-4 weken na toevoegen fusidinezuur 1.5 g/dag aan atorvastatine 20-40 mg/dag; 3 patiënten overleden tgv multiorgaanfalen, complicaties acuut nierfalen, hartritmestoornis; na staken atorvastatine nog stijging CK	1F
Teckchandani. J R Coll Physicians 2010; 40(1):33-6.	atorvastatine + fusidinezuur	rabdomyolyse en multiorgaanfalen, CK 21652 E/l (normaal 0-195), serumcreatinine >700 µmol/l, 1 week na toevoeging fusidinezuur 2.25 g/dag aan atorvastatine 40 mg/dag bij man (69); beide middelen gestaakt, kon van beademing af, wel nog 10 dagen dialyse nodig; 2 maanden later weer normale spierkracht en serumcreatinine 105 µmol/l. WFG: 'niet-fataal multi-orgaanfalen' is E-F	1E-F
Saeed NT. BMJ Case Rep 2009; doi:pii: bcr06.2009.2040.	atorvastatine + fusidinezuur	misselijk, braken, CK 759 IE/l, 2 weken na toevoeging fusidinezuur 500 mg 3dd aan atorvastatine 40 mg/dag bij man (48); 5 dagen na staken atorvastatine CK 214260 IE/l, rabdomyolyse en acute hepatitis; herstel na behandeling	1E

Wenisch C. Am J Med 2000;109:78.	atorvastatine + fusidinezuur	rabdomyolyse: spierpijn en spierzwakte in benen, pretibiaal oedeem, verhoogd CK (3550 E/l), toename serumcreatinine van 88.6 naar 159 µmol/l (= creatinineklaring van 79 naar 40 ml/min), 2 weken na start fusidinezuur 1500 mg/dag bij man (66) op atorvastatine 10 mg/dag met niertransplantaat, diabetes, hypercholesterolemie, bypass operatie en perifere neuropathie. 5 dagen na staken atorvastatine en fusidinezuur verdere stijging CK tot 17800 E/l, daarna geleidelijke vermindering symptomen.	1E
O'Mahony C. Postgrad Med J 2008;84:325-7.	atorvastatine + fusidinezuur	rabdomyolyse: ernstige proximale spierzwakte in ledematen, verhoogd CK (3817 E/l), donkere urine en toename serumcreatinine van 147 naar 207 µmol/l (= creatinineklaring van 43 naar 29 ml/min), 6 weken na start fusidinezuur 500 mg 3dd en flucloxacilline bij man (74) op atorvastatine 40 mg/dag met diabetes, hypercholesterolemie, hypertensie en coronaire hartziekte. Na staken atorvastatine, fusidinezuur, flucloxacilline en behandeling met natriumbicarbonaat en NaCl verdere stijging CK tot 25800 E/l, daarna geleidelijke vermindering symptomen in 2 weken. Na 3 maanden herstart atorvastatine 20 mg/dag zonder problemen. Auteurs: flucloxacilline kan CYP3A4 induceren. → GIC: flucloxacilline staat niet bekend als remmer of inductor van CYP3A4.	1E

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	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 x ULN – 5 x ULN	ULN >5 x ULN – 10 x ULN	>10 x ULN	death
ALAT en ASAT	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 x ULN – 5 x ULN	ULN >5 x ULN – 20 x ULN	>20 x ULN	-

ULN (Upper Limit Normal) CK: 170 U/l (vrouw), 200 U/l (man)

ULN ALAT: 40 U/l (vrouw), 50 U/l (man)

ULN ASAT: 45 U/l

Overig	Stof	Effect
Cowan R. Clin Infect Dis 2013;57:329-30. doi: 10.1093/cid/cit236.	rosuvastatine + fusidinezuur	delier, verslechtering nierfunctie en ernstige rabdo-myolyse, CK 11.627 E/l, 2 weken na start rifampicine 600 mg, fusidinezuur 500 mg 2dd en rosuvastatine (was daarvoor atorvastatine) bij man (83); heupoperatie, ischemische hartziekte en verminderde nierfunctie (Clcr 33 ml/min); fusidinezuur en rosuvastatine gestopt, vancomycine gestart; dag 4: dialyse gestart; dag 12: behandeling gestaakt en patiënt overleden. → WFG 9-10-18: niet onderbouwend; alles is tegelijk gestart en ook weer tegelijk gestopt. DIPS-score 0
Gabignon C. Rev Med Interne 2013;34:39-41.	atorvastatine	spierzwakte, verkleurde urine, CK 74000 IE/l, rabdomyolyse, 7 maanden na start atorvastatine 80 mg/dag en fusidinezuur 500 mg 3dd, bij man (68). → GIC: middelen tegelijk gestart, hoge dosis atorvastatine, pas na 7 maanden toxiciteit
Kahri J. Eur J Clin Pharmacol 2005;60:905-7.	atorvastatine + fluconazol/ fusidinezuur	dyspnoe, oligurie, rabdomyolyse, progressieve myopathie en uiteindelijk nierfalen, 3 weken na start atorvastatine 40 mg/dag bij patiënt (76) op fluconazol 150 mg 1dd. Overleden t.g.v. multi-orgaanfalen. Tevens gebruik fusidinezuur 1g 3dd.

## Opmerkingen

WFG 25-3-2014: opnieuw bekeken. Alleen rosuvastatine toevoegen, want daar is bewijs voor (weliswaar mager, Kearney 2012). Het mechanisme is niet duidelijk, dus niet extrapoleren naar alle statines.

Rabdomyolyse is gemeld als bijwerking van fusidinezuur, frequentie onbekend.

Score F igv overlijden tgv rabdomyolyse. Het onderscheid is kunstmatig, want rabdomyolyse geeft sowieso een hoge score op overlijden.

Advies: 'vervang fusidinezuur' is geen optie, wordt niet voor niets voorgeschreven. Tijdelijk staken van het statine is ook lastig omdat fusidinezuur (soms) langdurig wordt gebruikt.

GIC: mechanisme is lastig, maar lijkt niet via CYP3A4 te gaan (zoals eerst in de tekst stond). Fusidinezuur wordt niet genoemd in Hansten top 100 (substraten/inducers), ook niet op site

<http://bts.ucsf.edu/fdatransportal/index/#f> of

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>.

Stockley: mechanisme onbekend; fusidinezuur is niet bekend als remmer van enzymen/transporters die betrokken zijn bij metabolisme van simvastatine of atorvastatine (CYP3A4, OATP1B1).

Stockley: not established, all the cases described had other risk factors for myopathy or rhabdomyolysis.

Nevertheless, there are quite a number of cases, given the fact that fusidic acid is not a commonly used antibacterial. MHRA in UK 2012: alleen waarschuwing voor simvastatine (daarvoor nog voor alle statines).

It would seem wise to remind patients taking simvastatin or atorvastatin with fusidic acid to be on the look out for the symptoms of myopathy and rhabdomyolysis. If myopathy does occur, the statin should be stopped immediately.

SPC Fucidin: er zijn aanwijzingen dat fusidinezuur CYP3A4 kan remmen. Gebruik van fusidinezuur vermijden bij combinatie met substraten voor CYP3A4. Simvastatine / atorvastatine niet met name genoemd. → GIC: dit 'CYP3A4' lijkt dus niet te kloppen.

SPC Lipitor: CYP3A4-remmers kunnen plasmaconcentraties atorvastatine verhogen: voorzichtigheid in acht nemen. Fusidinezuur niet met name genoemd.

SPC Zocor: bij combinatie met fusidinezuur zorgvuldig controleren. Tijdelijke stopzetting Zocor overwegen.

SPC Crestor: fusidinezuur niet genoemd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	9 oktober 2018

# Pravastatine: ter info, niet gekoppeld

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			
Overig	Stof	Effect	
Bachoumas K. Med Mal Infect. 2015;45:417-9. doi:10.1016/j.medmal.2015.09.006.	pravastatine + fusidinezuur	<p>acuut nierfalen*, AV block en linker anterior block, 15 dagen na start fusidinezuur 1500 mg en ciprofloxa-cine 1000 mg bij man (67) op pravastatine 40 mg; antibiotica voorgeschreven ivm S. aureus in synoviaal vloeistof; pravastatine gestopt, antibiotica gehandhaafd, 6 dagen later cholestase, rabdomyolyse, hyper-natriëmie, cytolyse, verhoogd CK (30.000 E/l), stabiele nierfunctie en diurese; ultrasound toonde fatty liver disease, mogelijk door combi prava+fus.z.; waarna alle medicatie werd gestopt; weer 3 dagen later hypotensie, oligurie, verergering rabdomyolyse en acuut nierfalen, CK 160.800 E/l), leverwaarden normaal, kort daarna overleed patiënt. Autopsie: lesies van acute tubulaire necrose en acute rabdomyolyse.</p> <p>* acuut nierfalen werd eerst toegeschreven aan gastro-intestinale bijwerkingen van de antibiotica en toediening van diureticum en ACE-remmer. Patiënt had tevens atrium-fibrilleren, hypertensie, jicht. Comedicatie amiodaron, fluindion (VKA), allopurinol, olmesartan, hydrochloorthiazide.</p> <p>Auteurs vermoeden toxiciteit door combinatie pravastatine + fusidinezuur, waarbij pravastatine accumuleerde waarschijnlijk door acuut nierfalen. → WFG 9-10-18: niet onderbouwend; lastige casus, veel aan de hand zoals co-medicatie waaronder ciprofloxacine, dehydratie, veel speculatie, mechanisme onduidelijk. Ook is de vraag of de nierfunctie meespeelt, volgens Werkgroep verminderde nierfunctie is pravastatine Nee/Nee (20% met urine, 70% via gal). DIPS score 0.</p>	
SPC Selektine, Fucidin	statines + fusidinezuur	<p>meldingen van rabdomyolyse bij patiënten (waaronder enkelen met dodelijke afloop) bij combinatie. Statines, waaronder pravastatine, niet combineren met systemisch fusidinezuur of binnen 7 dagen na stoppen. Als fusidinezuur noodzakelijk is, behandeling met statine tijdelijk staken.</p> <p>In geval van langdurige behandeling met fusidinezuur, combinatie alleen per situatie en onder streng medisch toezicht overwegen.</p>	
Eng H. Drug Metab Dispos. 2016;44:692-9. doi: 10.1124/dmd.115.067447.	statines + fusidinezuur	<p>In vitro liet fusidinezuur een sterke remming zien van OATP1B1- en OATP1B3. Fusidinezuur liet een zwakke, reversibele en tijdsafhankelijke remming van CYP3A4 zien. Daarnaast werd remming gezien van multidrug resistant protein 1 en trad geen remming op van breast cancer resistance protein.</p>	

## Opmerkingen

WFG 9-10-18: pravastatine niet koppelen.

Stockley: alleen info over atorvastatine, rosuvastatine en simvastatine. In September 2011 the MHRA stated that systemic fusidic acid should not be given with any statin (on the basis that the mechanism is unknown).