

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Goldie FC. BMJ Case Reports Published 28 July 2016; doi:10.1136/bcr-2016-216048.	simvastatine + ciprofloxacin →GIC: CK en ASAT >10x ULN, daarom code ernst E	vrouw (62) opgenomen in ziekenhuis ivm langzaam progressief spierverval (m.n. in onderste ledematen) sinds 15 dagen, donkerbruine urine sinds 10 dagen en CK 16070 E/L. Vrouw gebruikte simvastatine 40 mg 1 dd sinds 13 jaar, 4 dagen voor aanvang klachten was ciprofloxacin gestart ivm recidiverende UWI; gedurende kuur werd spierzwakte steeds erger en urinekleur steeds donkerder. Bij opname was kuur al afgelopen en simvastatine gestaakt; CK 24514 E/L, ASAT 870 E/L, ALAT 240 E/L, Ca-spiegel en nierfunctie normaal. Spierzwakte, CK en leverfunctiewaarden verbeterden daarna snel. Geen herstart simvastatine. Diagnose: statine geïnduceerde spierzwakte door interactie met ciprofloxacin.	1E
Sawant RD. Can J Clin Pharmacol 2009;16:e78-9.	simvastatine + ciprofloxacin →GIC: CK >10x ULN, daarom code ernst E	rabdomyolyse: ernstige spierzwakte, spierpijn, onvermogen uit stoel op te staan, donkere urine, verhoogd CK (28980 E/L) en ALAT (212 E/L), 5 dagen na start ciprofloxacin bij vrouw (77) sinds 7 jaar op simvastatine 40 mg/dag met hypertensie, angina pectoris en hypothyreoïdie. Symptomen begonnen na 2 doses ciprofloxacin. Na staken beide middelen geleidelijke daling CK en verbetering symptomen.	1E

Overig	Stof	Effect
De Schryver N. Nephrol 2015;2015:761393. doi: 10.1155/2015/761393. * tgv SLE, gecompliceerd met ernstige glomerulonefritis	simvastatine + ciprofloxacin	rabdomyolyse (diffuse ernstige spierpijn met spierverval, anurie, CK 540000 E/L, LDH 19200 E/L, ASAT 1700 E/L, K 6.3 mmol/l, geïoniseerd Ca 0.72 mmol/l) 9 dagen na start ciprofloxacin 500 mg 2dd bij vrouw (41) met peritoneale dialyse* op simvastatine 20 mg 1dd. Ciprofloxacin gedurende 4 dagen gegeven, 1 dag na staken begonnen de klachten. Vrouw had SCr 12.4 mg/dl (eGFR = 3 ml/min/1.73m ² , berekend met MDRD). Na opname ICU ging CK verder omhoog naar 816000 E/L, daarna geleidelijke normalisatie van waardes en lichaamsfuncties. Geen farmacogenetische afwijkingen. →WFG 2018: casus niet onderbouwend, veel comediatie waaronder amlodipine, dit verhoogt simvastatinezuur 1.6x via CYP3A4-remming. Risicofactoren aanwezig: ↓ nierfunctie en immunologische aandoening (SLE).
Fountoulakis N. Hell J Atheroscler 2013;1:65-7.	simvastatine + ciprofloxacin	rabdomyolyse (spierpijn, spierverval, vermoeidheid, CK 25320 E/L, ASAT 846 E/L, ALAT 588 E/L) bij man (55) op simvastatine 40 mg 1dd. Man had ciprofloxacin gedurende 5 dagen gebruikt ivm UWI. Bij opname waren klachten 3 dagen aanwezig. Niet gemeld hoeveel dagen na start ciprofloxacin verschijnselen verschenen. Symptomen verbeterden na opname, niet gemeld of ciprofloxacin toen was gestaakt. Vier dagen na opname was CK 1500 E/L. →WFG 2018: casus niet onderbouwend. Als er geen rechallengen is, is tijdsbeloop van belang en dat is hier onduidelijk.

Meldingen ontvangen via Lareb april 2018	simvastatine + ciprofloxacin	#1: rhabdomyolyse: forse spierpijn, CK 5727 E/l en lactaat-dehydrogenase 680 E/l, 1 dag na start ciprofloxacin 500 mg 2 dd bij vrouw (60-70j) sinds 4 jaar op simvastatine 40 mg 1 dd. Ciprofloxacin voorgeschreven ivm cystitis. Vrouw had tevens griep. Ciprofloxacin 6 dagen na start verschijnselen gestaakt, simvastatine na 10 dagen; herstel na staken. #2: rhabdomyolyse, CK 34450 E/l, 3 dagen na start ciprofloxacin 500 mg 2 dd bij man (60-70j) op simvastatine 40 mg 1 dd. Patiënt opgenomen in ziekenhuis, simvastatine en ciprofloxacin gestaakt, behandeling met cefuroxim en ceftriaxon. Herstel na staken geneesmiddelen, 5 dagen na staken CK 596 E/l.
Paparoupa M. Case Rep Med 2014;2014:562929. doi: 10.1155/2014/562929.	simvastatine + levofloxacin	rhabdomyolyse (progressief spierverval bilateraal in armen en benen, CK 31539 E/L, ASAT 486 E/L, ALAT 182 E/L), 8 dagen na start levofloxacin (eerst 500 mg 1dd i.v., na 5 dagen opgehoogd naar 500 mg 2dd) bij man (70) op simvastatine 80 mg/dag. Levofloxacin gestart ivm pneumonie. Twintig dagen voor verschijnselen was simvastatine opgehoogd van 40 naar 80 mg/dag. Beide middelen gestaakt. In dagen daarna verdere stijging CK tot 159450 E/L, ernstige gegeneraliseerde spierzwakte, respiratoire insufficiëntie en opname ICU, daarna verbeterden verschijnselen. Herstart simvastatine 40 mg/dag gaf geen problemen. Auteurs: mogelijk interactie via P-gp, levofloxacin sterke remmer, simvastatine substraat. →WFG: niet onderbouwend. Er kunnen hier meerdere dingen spelen: ophogen simvastatine van 40 naar 80 mg, ophogen levofloxacin 500 mg van 1dd naar 2dd, en interactie tussen levofloxacin en simvastatine. Patiënt had ernstige pneumonie, dit is risicofactor.

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

WFG 03-04-2018: vooralsnog op actie Nee houden; weliswaar onderbouwende casus erbij maar nog steeds weinig bewijs gezien het feit dat beide middelen al zo lang in de handel zijn.

Idem 9-10-2012: actie Nee; beide middelen zijn al zo lang in de handel dat er meer casuïstiek zou moeten zijn als het risico op rhabdomyolyse daadwerkelijk toeneemt. GIC: in sommige CYP-lijsten wordt ciprofloxacin omschreven als een zwakke CYP3A4-remmer (Flockhart; Lexi-comp; Pharmacist's Letter). In Hansten, Stockley en SPC Ciproxin wordt ciprofloxacin niet aangemerkt als (zwakke) CYP3A4-remmer.

Stockley: This (Sawant 2009) appears to be the only published case suggesting an interaction between ciprofloxacin and simvastatin, which are both widely used drugs. There is currently no known mechanism, because ciprofloxacin does not inhibit CYP3A4. Therefore, at present there is insufficient evidence.

Hansten: monitor for muscle weakness or myopathy.

Lexicomp Drug Interactions: Risk rating B: no action needed. Noemen Sawant 2009 en De Schryver 2015, maar stellen vast dat hier ook andere factoren een rol kunnen hebben gespeeld.

Simvastatin and ciprofloxacin have each been associated with rhabdomyolysis (i.e., as causative agents), and either could have caused or contributed to this independently or additively (via something other than a pharmacokinetic interaction). Several reports have detailed adverse musculoskeletal effects of ciprofloxacin. Further, the degree to infection and any associated dehydration, etc. could have contributed to the toxicity was not discussed in either case report.

SPC's Zocor, Lipitor, ciprofloxacin, levofloxacin noemen de interactie niet.

FDA Drug Safety Communication simvastatine 2011 (New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury): ciprofloxacin wordt niet genoemd.

Risicofactoren	hoge dosis statine, spierpijn of verhoogd CK
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	3 april 2018