

Lithium + Metronidazol	MFB 443A
-------------------------------	-----------------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Teicher MH. JAMA 1987;257:3365-6.	lithium + metronidazol	<p>- casus 1: toename lithiumspiegel van 1.09 naar 1.3 mmol/l (met 20%) 5-10 dagen na 1-weekse kuur metronidazol 250 mg 3dd tegen vaginitis. Geen hypovolemie of dehydratie. Plasma creatinine tot 5 maanden verhoogd.</p> <p>- casus 2: symptomen lithiumintoxicatie (verward, kan niet zelfstandig lopen) 2 weken na 1-weekse kuur metronidazol 500 mg 2dd tegen vaginitis. Toename lithiumspiegel van 0.89 naar 2.0 mmol/l (met 125%). Hypernatriëmie en verdunde urine tot 6 maanden na staken.</p> <p>Projectgroep: na discussie is besloten dat er geen sprake is van een 'confounder' (zoals dysenterie). Vervolgens discussie of de effecten bij de beschreven casus worden veroorzaakt door metronidazol. Na start van metronidazol was er een verslechtering van de nierfunctie waardoor lithium werd verhoogd. Volgens zowel de internisten als de huisarts "kan het zeker een interactie zijn, maar bestaat er geen zekerheid omdat de verminderde lithiumklaring ook kan berusten op dehydratie en nierfunctiestoornis die vervolgens weer berusten op het onderliggende ziektebeeld; de bewijsvoering is dus onvoldoende maar de redenering van de auteurs zou kunnen kloppen".</p>	1A 1D
Ayd JF. Int Drug Ther Newslett 1982;17:15-6.	lithium + metronidazol	symptomen lithiumintoxicatie (ataxie, rigiditeit, verminderde cognitieve functie en coördinatie) 1 week na toevoegen van metronidazol 500 mg 2dd aan lithium, levothyroxine en propranolol. Toename lithiumspiegel van 1.3 naar 1.9 mmol/l (met 46%). Bron: Brinkley JR, persoonlijke mededeling.	1D

Overig	Stof	Effect
Ayd JF. Int Drug Ther Newslett 1982;17:15-6.	lithium + metronidazol	geen problemen bij gelijktijdig gebruik combinatie in andere patiënt. Bron: Strathman I, persoonlijke mededeling.
SPC Priadel	lithium + metronidazol	omstandigheden waarbij verminderde opname of buitensporig verlies van NaCl en vocht optreden (bv braken, langdurige diarree, griep, behandeling met diuretica en overmatige transpiratie), kunnen aanleiding geven tot een verhoging van de lithium plasmaspiegels en het ontstaan van een lithium intoxicatie.
SPC Flagyl	lithium + metronidazol	metronidazol kan de plasmaspiegels van lithium verhogen wat kan leiden tot nefrotoxische reacties.

Opmerkingen

Wergroep Interacties en MFB's 21-6-21: bij advies toevoegen: overleg met voorschrijver of vervangen metronidazol/topiramaat mogelijk is.

WFG 19-12-2006: specificeren extra controle op basis van TDM-advies NVZA: adviseer de lithiumspiegel twee keer per week te (laten) controleren totdat opnieuw een stabiele situatie verkregen is. Symptomen analoog aan Lithiumrichtlijn NVvP (Nederlandse vereniging voor psychiatrie): braken, diarree, dronkemansspraak en -gang, spierschokken en spierzwakte, slaperigheid en sufheid.

De leidraad 'de bipolaire stoornis voor patiënt en betrokkenen' van de lithiumpluwwergroep + VMDB stelt dat zowel de patiënt als naastbetrokkenen op de hoogte moeten zijn van de symptomen van lithiumintoxicatie.

Advies: pas starten lithium na staken metronidazolkuur. Start metronidazol bij eradicatie H. pylori: overleg over alternatief . Start metronidazol als pre-operatieve profylaxe (1 of 2-malige gift = gebruik max. 24 uur): geen maatregelen nodig. Bij afleveren combinatie: verzoek om extra controles lithiumspiegel (2x per week gedurende de metronidazolkuur). Wijs op verschijnselen Li-intoxicatie. Denk om staken. Informeer patiënt (folder I 23). Mogelijk worden symptomen veroorzaakt door veranderingen in water- en elektrolythuishouding. Dehydratie en verlies van zouten kan ontstaan bij infectie met koorts, overgeven, diarree, veel transpireren

Risicofactoren	ouderen; hartfalen; verminderde nierfunctie; wijziging water/Na-inname
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	21 juni 2021

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Abraham G. J Clin Psychopharmacol 2004;24:565-7.	lithium + topiramaat	toename lithiumspiegel 1,5x (van 0.82 naar 1.24 mmol/l), 7 dagen na start topiramaat 75 mg/dag bij vrouw (26) op lithium 900 mg/dag. Na weer 4 dagen lithiumspiegel 1.97 mmol/l ondanks verlagen lithiumdosering naar 750 mg/dag. Symptomen lithiumtoxiciteit (concentratiestoornis, verwardheid, lethargie). 4 dagen na staken lithium weer therapeutische spiegel en klachten verdwenen. Na herstart lithium 450 mg/dag spiegel 0.67 mmol/l. Na verhogen dosering topiramaat naar 125 mg lithiumspiegel naar 0.92 mmol/l.	1D
SPC Topamax	lithium + topiramaat	toename AUC lithium met 26% na gebruik topiramaat tot 600 mg/dag bij patiënten met bipolaire stoornis; geen wijziging kinetiek na gebruik topiramaat 200 mg/dag	1A

Overig	Stof	Effect
Pinninti NR. J Clin Psychopharmacol 2002;22:340. Letter to the editor	lithium + topiramaat	toename lithiumspiegel 2,8x (van 0.5 naar 1.4 mEq/l) en anorexie, misselijkheid, moeheid, concentratieverlies, lethargie, tremor, nystagmus en bradycardie, 5 weken na verhogen topiramaat van 500 naar 800 mg/dag bij vrouw (42) op lithium 1500 mg/dag. Dosisverhoging topiramaat op eigen initiatief, hiermee 16 kg gewichtsverlies. Lithium gestopt, klachten na 4 dagen verdwenen. Na 2 maanden lithium weer gestart. Steady-state lithium dalspiegel 0.5 mEq/l bij gebruik lithium 1200 mg/dag en topiramaat 500 mg/dag. WFG: casus is niet onderbouwend voor interactie, komt door wijziging in verdelingsvolume door gewichtsverlies.

Opmerkingen

Stockley: Two isolated reports describe elevated lithium levels and evidence of toxicity in patients also taking topiramate. No important pharmacokinetic interactions has been seen in healthy subjects.

The reasons for these reactions are not known, but topiramate is mainly eliminated by renal excretion and high doses of topiramate might competitively interfere with lithium excretion.

Hansten: Two cases of lithium toxicity by topiramate have been reported, but a causal relationship was not established.

SPC Priadel: noemt topiramaat niet.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		